MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR WISSENSCHAFTSGESCHICHTE
Max Planck Institute for the History of Science

PREPRINT 125 (1999)

Karlheinz Lüdtke

Zur Geschichte der frühen Virusforschung

Zur Geschichte der frühen Virusforschung

Wie sich mit technischen Fortschritten bei der Untersuchung „filtrierbarer“ infektiöser Agenzien das Verständnis der Virusnatur entwickelt hatte [0]

Karlheinz Lüdtke

Einleitung

Gemeinhin wird wissenschaftlichen Experimenten ein zwingender Charakter zugeschrieben, dem der Gewinn an folgerichtiger Naturerkenntnis zu verdanken sei. Methoden für eine angemessene Kontrolle und Durchführung von Verfahren und deren Wiederholung werden als Mittel verstanden, um Meinungsunterschiede darüber zu beseitigen, was als „richtige“ Erweiterung wissenschaftlichen Wissens gelten darf (siehe Collins 1985b: 137). Bei der Bewertung eines Instrumentes gilt dessen Zuverlässigkeit als Schlüsselkriterium, mit der eine Informationstransformation ermöglicht werden kann, die Transformation von Eingangsinformationen über die Außenwelt in Outputs, die von unserem sensorischen Apparat aufgenommen werden können[1], eine Sichtweise, die in der Ausbildung und überall da kultiviert wird, wo spektakuläre Experimente für Demonstrationszwecke benutzt werden. Um „normale“ Wissenschaft zu betreiben, hat sich dieses Verständnis, das eine Reflexion der Realitätsannahmen ausspart, bewährt. Die Entwicklung wissenschaftlichen Wissens bietet sich unter diesem Blickwinkel als Prozeß einer fortschreitenden Ausscheidung subjektiver Wahrnehmungen zugunsten meßbarer Größen und theoretisch begründeter Invarianten dar, als Prozeß, in dem subjektive Konstruktionen fortwährend durch objektives Wissen ersetzt werden. Im Widerspruch dazu arbeitet die neuere Wissenschaftssoziologie, wenn sie sich zum Zusammenhang zwischen empirischer Laborpraxis und theoretischem Wissen äußert, auf ein Verständnis hin, wonach Forschungsgegenstände, wie sie

---

0 Diese Arbeit entstand während eines vom Juli 1997 bis Januar 1998 währenden Gastaufenthaltes des Verfassers am Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte in Berlin. Der Autor arbeitete in der Abteilung von Professor Dr. Hans-Jörg Rheinberger, dem er die freundliche Einladung und viele Anregungen verdankt. Viel hat er auch den Herren Dr.Skúli Sigurdsson und Dr.Ton van Helvoort zu verdanken, die sich immer wieder zu Diskussionen und kritischer Durchsicht seiner Manuskripte bereit gefunden hatten.

1 „The history of instruments shows that a general approach to improve the reability of an instrument is to narrow its application scope, that is, to make it special for a limited range of subjects ... The proliferation of instruments provides a material base for the specialization of science“ (Chen 1997: 271).

„gegeben“ sind, nicht davon zu unterscheiden sind, auf welchem Wege sie erkannt werden. Wissenschaftliche Bedeutungen sind nicht etwas, das in den Fakten schon enthalten und den Forschern unverrückbar vorgegeben wäre, so als ob Experiment und Beobachtung nicht nur zu praktischen Fähigkeiten zur Reproduktion untersuchter Phänomene verhelfen, sondern zugleich den Sinnen der Forscher sonst verborgene „Informationen“ enthüllen würden, die sich zu einem adäquaten (mit den Phänomenen „übereinstimmenden“) theoriesprachlichen Ausdruck hinführen ließen (siehe Latour 1987: 27 und 30; Latour/Bastide 1986; Collins/Pinch 1982: 7 ff.; Collins 1985a, 1985b; Krohn/Küppers 1989: 28; Woolgar 1988: 28 f.).

Die Entwicklung wissenschaftlichen Wissens verdankt sich nicht der Anpassung von Interpretationssmustern an vorgefundene Erscheinungen. Vielmehr wird das, was untersucht und gedeutet wird, von den Forschern selber mustergemäß gestaltet. Forschungstätigkeit wird von gegebenen Theorien und Methoden einer Disziplin instruiert, so daß die Resultate in einem bestimmten Maße wieder auf die Voraussetzungen der Forschung zurückführen. Sofern sich Diskrepanzen auftun zwischen dem, was im Experiment beobachtet wurde, und dem, was nach Maßgabe der Theorie hätte eintreten müssen, werden Anstrengungen unternommen, die experimentellen Vorgehensweisen und Bedingungen so zu verändern, daß sich die untersuchten Gegenstände wiederum erwartungsgemäß verhalten. Dieser Zusammenhang läßt sich in der Abstraktion als Kreislauf fixieren; Collins spricht in dieser Hinsicht von einem „experimentellen Zirkel“.[2] Das gilt auch für die sogenannten Schlüsselexperimente. Gilbert und Mulkay schildern, wie verschieden die Geschichten ausfallen, die Forscher über ein solches Experiment erzählen, wenn der Adressatenkreis wechselt, wobei sich erweist, daß es verschiedene Wege gibt, wie Schlüsselexperimente zur Konstruktion von Geschichten benutzt werden: Sie können so dargestellt werden, als ob sie zwingend zu einer theoretischen Fassung hingeführt hätten, sie können aber auch als Beleg für die Gültigkeit einer schon vorgefaßten Theorie geschildert werden (Mulkay/Gilbert 1984: 117 ff.).[3]

---

2 Er erläutert dies am Beispiel der Geschichte der Radioastronomie: In den späten 60er Jahren behauptete der US-Physiker Weber, mit Hilfe eines von ihm konstruierten Instrumentes lasse sich die Gravitationsstrahlung messen, von der man seinerzeit nicht genau wußte, ob es sie tatsächlich gibt. Es gab von Seiten der Physiker keine einhellige Meinung dazu. Die einen gaben Weber recht, andere hielten seine Meinung für eine unbewiesene Behauptung. Für den Beweis hätte das entwickelte Gerät als zuverlässig ausgewiesen werden müssen, was aber davon abhängig gemacht werden mußte, ob es auch tatsächlich das registriert, was registriert werden sollte – die Gravitationsstrahlung. Es muß also „richtige“ Ergebnisse liefern. Doch was ein „richtiges“ Ergebnis ist, mußte davon abhängig gemacht werden, ob es tatsächlich eine Gravitationsstrahlung gibt, was aber mit dem Gerät ja erst ermittelt werden sollte (Collins 1985a: 79 ff.).

3 Von welcher Stelle des Zirkels aus begonnen wird, die Geschichte zu erzählen, wird von sozialen Bedingungen (vom Verhältnis des Erzählers zum Auditorium) beeinflußt. Es ergibt einen merklichen Unterschied, ob der Adressatenkreis aus engeren Fachgenossen besteht, mit denen informelle Gespräche geführt werden können, oder ob es sich um ein nicht so nahestehendes Publikum handelt, ein Publikum, mit dem nur textsprachlich kommuniziert wird. Im letzteren Falle werden die kontingenten Herkunftsgeschichten der Experimente ausgeblendet, im anderen Falle werden „that experiments ... defined as key, not because of any particular objective features of the experiment itself or the reception the experiment received, but by the way they are presented when participants construct a particular kind of justificatory historical account“ (Gilbert/Mulkay 1984: 117 f.).

Konzepte, die in der Fachöffentlichkeit einer wissenschaftlichen Disziplin debattiert werden, sind nur unter Verweis auf angewandte technische Verfahrensweisen vertretbar. Weil Realität also immer nur über Informationsverarbeitungsprozesse konkret erfahren wird, geleitet von den im Subjekt angelegten Erfahrungen und Verarbeitungsregeln, ist der Anteil dessen, was realitätsgetreu ist, niemals genau bestimmbar (siehe Graber 1984), so daß die in der Hoffnung auf eine bessere Annäherung an die „Realität" betriebenene Vervollkommnung bzw. Weiterentwicklung der experimentellen Techniken nicht als etwas verstanden werden kann, das die „blinden Flecken" immer mehr verkleinern würde. Damit läßt sich nicht ein für allemal festlegen, welche denn die eine richtige Theorie ist, in der ein Phänomen, ein Gegenstand zu beschreiben ist. Die Empirie steuert nicht das Diskursverhalten der Forscher in einer Weise, die Rivalitäten im Hinblick darauf ausschließt, wie die Natur eines Gegenstandes zu begreifen ist. Und so kann auch die Interpretation von Befunden niemals zu einem endgültigen Abschluß gebracht werden. Für jede gegebene Menge experimenteller Ergebnisse und empirischer Daten gibt es nicht nur eine Theorie, die sie erklären kann, wobei die Frage entsteht, ob – wenn Beobachtungen theoriegeleitet sind – theoretische Differenzen auf einem gegebenen Gebiet überhaupt als unterschiedliche Interpretationen der *gleichen* Beobachtungsdaten verstanden werden dürfen (siehe Hanson 1969: 18).

Aus dem Dargelegten ergeben sich nun einige Fragen: Was treibt denn die Entwicklung theoretischen Wissens voran, wenn experimentelle und andere empirische Daten nicht ausreichen, um die Theorie, in der sie erklärt werden können, zu bestimmen? Und worin ist genau der „Anteil" zu sehen, den Vervollkommnung und Verbesserung von Forschungstechniken und –methoden daran haben? Die Eigenständigkeit der Struktur theoretischen Wissens gegenüber Erfahrungswissen bedeutet ja nicht, daß für Theorieentwicklungen Fortschritte ohne Belang wären, die in der Entwicklung solchen Wissens erreicht werden, das praktisch-gegenständliche Tätigkeiten instruiert. Wie der Übergang von der Ebene empirischen Wissens zur Ebene logisch-theoretischen Wissens vonstatten geht, wenn sich die empirische Forschungspraxis nicht als vom Wünschen und Wollen des Forschers getrennt wirksamer Testmaßstab für die Gültigkeit von Behauptungen verstehen läßt, wenn der Gedanke, daß die Wiederholbarkeit von Ergebnissen im Experiment eine feste Beziehung zwischen Theorie und Beobachtung schaffen würde, verworfen werden muß[4], ist eine Frage, die immer noch kontroverse Debatten auslöst. Ihr wird im folgenden an einem wissenschaftshistorischen Beispiel nachgegangen. Wir beziehen uns auf Abschnitte der früheren Geschichte der Erforschung von Virusinfektionen.

4 Funktionieren oder Nichtfunktionieren einer Technik ist eben, Bijker folgend (1994: 242), keine ihr innewohnende Eigenschaft, sondern Ergebnis sozialer Konstruktion.

DIE ENTDECKUNG EINES FILTRIERBAREN INFEKTIÖSEN AGENS UND STREIT DARUM, WAS ES IST: EINE CHEMISCHE SUBSTANZ ODER EIN MIKROORGANISMUS

Das Virus wird als eine aus Nukleinsäure und Protein bestehende biologische Einheit, als Komplex von Makromolekülen bestimmt, deren genetisches Material entweder aus DNA oder RNA besteht und zu deren Replikation geeignete Wirtszellen anwesend sein müssen. Diese (hier unvollständig wiedergegebene) Definition unterscheidet sich merklich von jener, wie sie noch im frühen 20.Jahrhundert galt: Das Virus wurde als filtrierbarer, submikroskopischer und auf unbelebten Nährböden nicht kultivierbarer Erreger von Infektionskrankheiten bestimmt.[5] In der ätiologischen Krankheitsforschung kamen noch zwei weitere Merkmale hinzu, die Vermehrungsfähigkeit im befallenen Organismus und die unbegrenzte Übertragbarkeit von einem empfänglichen Organismus auf einen anderen. Diese Definition läuft auf die verbale Manifestation einer spezifischen Forschungspraxis hinaus, indem sie den Erreger über dessen Reaktionen auf seinerzeit übliche bakteriologische Experimentierbedingungen erklärt. Unser Interesse gilt vornehmlich dem Übergang vom frühen zum modernen Viruskonzept und der Rolle, die dabei die Entwicklung verfahrentechnischer Bedingungen gespielt hat.

Zur Natur des Virus wurden von Anfang an ganz verschiedene Standpunkte vertreten. Gedacht wurde es entweder als lösliche Substanz, als ein Enzym, als ein Ferment, als Eiweiße von hohem Molekulargewicht, die eine Reihe chemischer Prozesse überdauern können, ohne ihre Infektiösität zu verlieren (das heißt, die organische Stoffe ohne eigenes Leben darstellen), oder das Virus galt als besonders winzige Mikrobe. Auf eine lösliche Substanz oder ein Enzym schlossen vor allem Pflanzenpathologen. Die Geschichte ihres Faches brachte es mit sich, in erster Linie an chemische Verbindungen zu denken. Tier- und Humanpathologen, die enger an Bakteriologie und Zellehre gebunden waren, favorisierten das Mikrobenkonzept.

1879 stieß Adolf Mayer auf einer landwirtschaftlichen Versuchsstation in Holland auf den infektiösen Charakter der Tabakmosaikkrankheit. Es gelang ihm aber nicht, einen diese Krankheit verursachenden Erreger zu isolieren. Er erwog zunächst, daß die Krankheit vielleicht durch Ernährungsmängel entstanden sein könnte. Nach einer vergleichenden chemischen Analyse der gesunden und kranken Tabakblätter stellte er jedoch fest, daß es den kranken Pflanzen weder an Stickstoff, Kali, Kalk oder anderen Stoffen fehlte. Auch die Böden konnten die Krankheit nicht bedingt haben, sie waren gleichmäßig gedüngt und für den Tabakanbau geeignet. Über Modifikationen in der Anlage der Mistbeete (zum Beispiel Variation der Wärme) ließen sich ebensowenig Aufschlüsse gewinnen. Auch gezielte Verletzungen der Wurzeln von jungen

5 In der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhundert, in der Hochzeit der Bakteriologie, wurde der Terminus „Virus" mit jeglichem Typ von infektiösen mikroskopischen Agenzien verknüpft. Kurze Zeit vor der Jahrhundertwende jedoch wurde er, Beijerinck folgend (1899), allein im Hinblick auf filtrierbare infektiöse Agenzien verwendet.

Pflanzen erwiesen sich als harmlos (Mayer 1886: 455 f.). Mayer machte dann die Entdeckung, „dass der durch Reibung erhaltene Saft von kranken Pflanzen ein sicherer Infektionsstoff für gesunde Pflanzen sei.“ Wenn man ein krankes Blatt mit Beifügung einiger Tropfen Wasser feinreibe und die so entstandene Emulsion durch fein ausgezogene kapillare Glasröhrchen aufsaugen lasse und diese in die Blattnerven eines älteren Blattes einsteche, so könne man die Krankheit auf gesunde Pflanzen übertragen (ebenda, 461 f.). Mayer suchte nun nach „geformten Inhaltskörpern“. Aber der infektiöse Stoff erwies als etwas, das sich nicht mikroskopieren ließ. Auch die Methoden Robert Kochs zur Kultivierung auf unbelebtem Nährsubstrat - die Züchtung von Reinkulturen war nach Koch der eigentliche „Schwerpunkt aller Untersuchungen über Infektionskrankheiten“ (Koch 1912: 131) - versagten.[6] Daß es sich um ein Ferment handeln könnte, schloß Mayer aus, weil sich dann die Vermehrung des Agens nicht erklären ließe. Diese Entscheidung erhärtete er durch einen Filtrationsversuch: Bei Verwendung doppelter Filter (bestehend aus Filtrierpapier) erhielt er ein klares Filtrat, und er nahm an, daß eine nichtzelluläre Substanz die Papierschichten passiert habe. Das Filtrat besaß Mayers Bericht zufolge aber keinerlei Ansteckungsvermögen (a.a.O., 465). „Hiermit schon wäre die Möglichkeit der ansteckenden Wirkung durch einen enzymartigen Körper ausgeschlossen; denn es widerspricht geradezu allen bekannten Eigenschaften dieser merkwürdigen Stoffe, in einer Flüssigkeit gelöst durch einfache Filtration aus derselben entfernt zu werden.“ Seine Beobachtung, daß die Infektiösität des Saftes durch Erhitzen auf 80° Celsius nach mehreren Stunden zerstört wurde, deutete er so, daß der Erreger organisiert, daß er zellulär sein müsse. Mayer dachte schließlich an eine bakteriell bedingte Krankheit, wenngleich die „nähere Kenntniss von Form und Lebensweise der schuldigen Bacterie ... freilich auf diese Weise nicht erlangt werden“ könne und der künftigen Forschung vorbehalten bleiben müsse (ebenda, 466).

Im Widerspruch zu Mayer, dem sich lediglich die ansteckende Natur der Tabakkrankheit, nicht aber der Erreger selbst erschlossen hatte, konnte der russische Pflanzenphysiologe Ivanovskij (1892) belegen, daß es eben doch die aus mosaikkranken Tabakblättern gefilterte Flüssigkeit ist, von der die Infektionswirkung ausgeht. Ivanovskij präsentierte die Ergebnisse seiner Beobachtungen in einem Aufsatz unter dem Titel „O dvuch boleznjach tabaka“, wo er, ausgehend von eigenen Studien auf der Krim und in Bessarabien sowie die von Mayer in Holland gemachten Beobachtungen kritisch auswertend, die Mosaikkrankheit der Tabakpflanze beschrieb, ihren infektiösen Charakter feststellte und dabei den überraschenden Tatbestand bekanntgab, daß

---

6 Behring hob 1894 hervor, die Kochschen Methoden erlaubten „das zielbewußte Suchen und Herausfinden geeigneter Tierarten für experimentell zu erzeugende Infektionen, die Trennung der verschiedenen Mikroorganismen in den Krankheitsprodukten durch Züchtung auf festen Nährböden, die Ausscheidung derjenigen Mikroorganismen, welche für das Zustandekommen des spezifischen Charakters der Krankheit unwesentlich sind, die künstliche Zeugung der mutmaßlichen Krankheitserreger in Reinkultur und das genaue morphologische Studium derselben, endlich die willkürliche Erzeugung einer Infektion durch die Reinkulturen des parasitären Erregers“ (1894; zitiert nach Zeiss/ Bieling 1941: 31).

der Zellsaft mit dem Erreger bakteriendichte Filter passiert, ohne an Virulenz einzubüßen (Ivanovskij 1892). Auf eine solche Erscheinung war man vorher bei der Untersuchung der bis dahin bekannten übertragbaren Agenzien nicht gestoßen, und mit ihr wurden sogleich folgenreiche Erklärungsprobleme für die Bakteriologie aufgeworfen. Mit der Filtrationstechnik, die auf diesem Gebiet angewandt wurde, sollte ja infektiöses Material aus Flüssigkeiten herausgesiebt werden, so daß auch nur sterile Filtrate zu erwarten waren, „Abfallprodukte”, die beim Hantieren mit infektiösem Material anfielen und deshalb keine Bedeutung zu haben schienen.

Daß bei der Untersuchung kranker Tabakblätter ein Filtrat anfiel, das dieser Erwartung zuwiderlief, bemerkte wenig später auch, ohne Ivanovskijs Entdeckung zu kennen, der Niederländer Beijerinck (1899). Auch ihm gelang es, die Krankheit mit Filtraten von kranken Pflanzen zu verbreiten. Beijerinck zog in seinen Versuchen Saft mosaikkranker Tabakblätter durch Porzellanfilter, nachdem mikroskopische Untersuchungen des Preßsaftes und Kultivierungen immer nur negative Ergebnisse gezeitigt hatten und sich biologische Manifestationen des Erregers nicht ausmachen ließen. Nach erfolglosem Suchen anaerober Bakterien[7], die den Filter passiert haben könnten (von denen man wußte, daß sie äußerst kleine, filtrierbare Sporen aufweisen)[8], sowie dem Umstand folgend, daß sich mit dem Mikroskop keine korpuskulären Erreger erkennen ließen, sprach Beijerinck dem Agens eine zelluläre Natur ab und charakterisierte ihn als einen lebendigen flüssigen Ansteckungsstoff (als „contagium vivum fluidum“), als Stoff, der, um sich zu replizieren, seinen Einfluß in Lösungen ausübe. Die Wasserlöslichkeit hielt er für ein Charakteristikum aller filtrierbaren Kontagien. Als molekulare, replikationsfähige Agenzien sollten sie nur bei Inkorporation in das lebende Protoplasma der Zelle wirksam sein.

Die Annahme, daß es sich bei dem Erreger um einen lebenden Ansteckungsstoff in Form einer Flüssigkeit handelte, stieß seinerzeit auf breiten Widerstand, weil man sich eine gelöste lebende Substanz kaum vorzustellen vermochte, eine Substanz, die sich, obwohl nichtzellulär, reproduzieren könnte. Eine Reihe von Forschern war eher geneigt, von einem Contagium inanimatum auszugehen. Centanni, der ein infektiöses Filtrat als Ursache der Hühnerpest ermittelt hatte, erwog die Möglichkeit, daß es sich bei dem Erreger um ein chemisches Agens von der Art eines Autokatalysators handeln könnte, das die Wirtszellen zu reizen und durch eine pathogene Abweichung ihres Stoffwechsels zur Produktion eines mit ihm identischen Stoffes zu stimulieren vermag. Er schloß aber nicht aus, bei seinen Untersuchungen auf einen sich reproduzierenden lebenden Organismus gestoßen zu sein (1902: 198).

---

7 Bei Abwesenheit von Sauerstoff (unter Luftausschluß) wachsende Mikroorganismen, die ihre lebensnotwendige Energie durch Gärung gewinnen. Bei unter anaeroben Bedingungen durchgeführter Atmung dienen anstelle von Sauerstoff anorganische Verbindungen als Wasserstoff-Akzeptoren.

8 Zudem stellte er fest, daß sich die Infektiösität durch einmalige Hitzezufuhr bereits auf einem solchen Niveau beseitigen ließ, bis zu dem Sporen noch nicht zerstört werden können.

Etwa zur gleichen Zeit wie Beijerinck hatte sich auch der amerikanische Pflanzenpathologe und Physiologe Woods (1899) mit dieser Erscheinung befaßt, der zur Erklärung des Phänomens die Enzymforschung heranzog und zu der Überzeugung gelangt war, daß die Mosaikkrankheit des Tabaks gar nicht infektiöser Natur sei, sondern die Folge der Überproduktion gewisser pflanzeneigener oxidierender Enzyme, die sich auch in erhöhter Menge in den kranken Tabakblättern nachweisen ließen. Für ihn ging es also darum, die Ursache der Mosaikkrankheit des Tabaks in der Pflanze selbst zu suchen und nicht in einem exogenen Agens. Woods war besonders an der Rolle von Enzymen in der Zellphysiologie interessiert. In den späten 90er Jahren befaßte er sich mit dem Zusammenhang zwischen gewissen Enzymen und Pflanzenkrankheiten, die mit einer Chlorophyllzerstörung einhergingen. Zum Gegenstand seiner Untersuchungen gehörte die Verfärbung von Chlorophyll, der grüne Farbstoff in Pflanzenzellen. Woods vertrat die Auffassung, daß die Verfärbung der Blätter im Herbst als eine Wirkung oxidierender Enzyme dargetan werden könne. Bei gewissen Störungen wie der Tabakerkrankung, wo der Chlorophyllabbau deutlich erkennbar sei - die Flecken auf den Blättern ließen sich als Symptome jener Zerstörung verstehen - , könnten die Enzyme Oxidase[9] und Peroxidase[10] die Krankheitsursache sein. Wenngleich sich die fraglichen Enzyme nicht filtrieren ließen, wechselten sie auf den zur Kultivierung verwendeten Nährboden (Agar) über.

Eine mikrobielle Natur des Virus wurde auch von Hunger (1905) in Abrede gestellt, aber die von Woods vertretene Position wurde von ihm mit der Begründung abgelehnt, daß die unbegrenzte Übertragbarkeit des Erregers der Tabakmosaikkrankheit gegen die Annahme eines oxydierenden Enzyms spreche. Stattdessen schlug er vor, von einem nichtlebenden „Phytotoxin" auszugehen. Dieses Gift, das normalerweise ein harmloses Stoffwechselprodukt der Pflanzenzelle sei, verursache physiologische Störungen (wie eben die Mosaikkrankheit), wenn es im Ergebnis eines sehr erhöhten Pflanzenmetabolismus akkumuliert werde. Das Gift könne dann in normale Zellen eindringen, wo es über eine physiologische Kontaktwirkung ein Mehrprodukt von Gift induziere. Die Übertragbarkeit sollte darin ihre Erklärung finden, daß das Gift die Eigenschaft hätte, in einer physiologisch-autokatalytischen Form zu wirken (1905: 415 f.). Daß das Virus der Mosaikkrankheit ein Stoffwechselprodukt der Tabakpflanze selbst sei (die Reizfolge einer pathogenen Abweichung des Stoffwechsels, die mit der Neubildung des reizenden Stoffes einhergeht), daß es also als Erzeugnis des infizierten Wirtskörpers eine endogene Herkunftsgeschichte habe, wurde später u.a. auch von Doerr (1923) vertreten. Dementsprechend wurden Ergebnisse von Laborversuchen zur Erzeugung von Krankheiten wie der Tabakmosaikkrankheit nicht als Resultat der Aktivierung latenter Infektionen mittels irgendwelcher

9 Enzyme, die den Sauerstoff aktivieren und Wasserstoff oder Elektronen unmittelbar auf molekularen Sauerstoff übertragen, wobei Wasser oder Wasserstoffperoxid gebildet wird.
10 Enzyme, die Substrate mit Wasserstoffperoxid oxidieren, wobei Wasserstoffperoxid durch den von der zu dehydrierenden Substanz abgespaltenen Wasserstoff zu Wasser reduziert wird.

Eingriffe, sondern im Sinne der Ankurbelung einer krankhaften Abweichung des Stoffwechsels des jeweiligen Organismus gedeutet (siehe Fust 1944: 202 f.).

Weder Ivanovskij, Beijerinck noch Woods konnten jene Forderungen erfüllen, von denen seinerzeit die Beweiskraft von Behauptungen zur Verursachung von Infektionskrankheiten abhängig gemacht wurde, Forderungen, die in den sogenannten Kochschen Postulaten festgehalten sind (Koch 1881).[11] In der Folgezeit stieß man auch bei der Untersuchung anderer Krankheiten auf solche Schwierigkeiten, und nicht nur in der Pflanzen-, sondern auch in Tier- und Humanpathologie. Eine wichtige Rolle für die weitere Virusforschung spielten die Arbeiten von Loeffler und Frosch über die Ätiologie der Maul- und Klauenseuche, die sie in den Jahren 1897 und 1898 publizierten. Sie stellten fest, daß Tiere, die mit aus Lymphe gewonnenen bakteriell sterilen Filtraten behandelt worden waren, ebenso erkrankten wie die mit nicht filtrierter Lymphe behandelten Kontrolltiere. Löffler und Frosch hatten bei ihrem Versuch, in dessen Ergebnis sie darauf gestoßen waren, daß mit bakterienfreien Filtraten aus Kälberlymphe injizierte Versuchstiere ebenso erkrankten wie die Kontrolltiere, zunächst erwartet, vielleicht so ein dem Diphtherietoxin ähnliches Gift zu gewinnen. Bakterien als Erreger der Maul- und Klauenseuche hatten sich nicht finden lassen. In bakteriell steriler Lymphe ließen sich wohl morphologische Elemente verschiedener Art finden. Doch konnten keine als Erreger anzusehende Gebilde nachgewiesen werden. Das überraschende Ergebnis, daß die Wirksamkeit der Lymphe durch die Filtration nicht beeinflußt wurde, ließ sich durch Versuche an zahlreichen Kälbern und Schweinen reproduzieren: Immer wieder konnte mit Blaseninhalt von an Maul- und Klauenseuche erkrankten Tieren, der durch Kieselgurkerzen gefiltert worden war, das gleiche Krankheitsbild bei damit infizierten Tieren erzeugt werden. Für die Erklärung dieses Phänomens sahen Löffler und Frosch zwei Möglichkeiten: Entweder enthielt die bakterienfrei filtrierte Gewebeflüssigkeit ein gelöstes, außerordentlich wirksames Gift, oder die nicht auffindbaren Erreger der Maul- und Klauenseuche waren so klein, daß sie die Poren eines Filters, das die winzigsten bekannten Bakterien zurückhalten konnte, zu passieren imstande waren. Die Entdecker des filtrierbaren Agens der Maul- und Klauenseuche entschieden sich für die letztgenannte Möglichkeit. 1898 schrieben sie in einem Bericht der deutschen Kommission zur Erforschung der Maul- und Klau-

11 Bereits Koch war es bei einer Vielzahl von später häufig als virusinduziert ausgewiesenen Infektions-krankheiten aufgefallen, daß diese sich einem bakteriologischen Verständnis entziehen. Er warnte bereits 1881 vor der Annahme, daß alle Infektionsursachen bakterieller Natur seien. Es könnten auch andere Mikroorganismen im tierischen Körper wirksam sein. 1890 führte er auf einem Kongreß aus, daß die bakteriologische Forschung ausgerechnet bei solchen Infektionskrankheiten versagt habe, die wegen ihrer ausgesprochenen Infektiösität besonders leichte Angriffspunkte für die Forschung zu bieten schienen. „Es betrifft dies in erster Linie die ... exanthematischen Infektionskrankheiten ... Auch für keine einzige derselben ist es gelungen, nur den geringsten Anhaltspunkt dafür zu finden, welcher Art die Krankheitserreger derselben sein könnten ... Ich möchte mich der Meinung zuneigen, daß es sich bei den genannten Krankheiten gar nicht um Bakterien, sondern um organisierte Krankheitserreger handelt, welche ganz anderen Gruppen von Mikroorganismen angehören“ (Koch auf dem 10. Internationalen Medizinischen Kongreß 1890. Zitat aus: Gildemeister 1939: 1; siehe auch Koch 1890: 756).

enseuche folgendes: „Wenn es sich durch die weiteren Untersuchungen der Kommission bestätigen sollte, daß die Filtratwirkungen, wie es den Anschein hat, in der Tat durch solche winzigsten Lebewesen bedingt sind, so liegt der Gedanke nahe, daß auch die Erreger zahlreicher anderer Infektionskrankheiten der Menschen und der Tiere, so der Pocken, der Kuhpokken, des Scharlachs, der Masern, des Flecktyphus, der Rinderpest usw., welche bisher vergeblich gesucht worden sind, zur Gruppe dieser allerkleinsten Organismen gehören" (1898: 371).

Die Beobachtungen des Phänomens, daß der Saft der mosaikkranken Blätter nach Filtration durch Porzellanfilter seine ansteckenden Eigenschaften bewahrte, waren von Ivanovskij eine Reihe von Jahren nicht fortgeführt worden. Er nahm sie erst wieder 1897/ 1898 im Rahmen seiner Habilitationsarbeit in Angriff, die 1902 veröffentlicht wurde (auf Basis dieser Arbeit erschien von ihm 1903 ein Aufsatz in einer deutschen Zeitschrift). In dieser Arbeit setzte er sich auch mit den Beobachtungsergebnissen und Auffassungen von Beijerinck (1899), Woods (1899) sowie von Löffler und Frosch (1898) auseinander, die ja zu diesem Zeitpunkt bereits der Öffentlichkeit vorlagen. Vor allem die beiden erstgenannten Forscher beschäftigten ihn, die beide - wie oben dargetan - vom nichtbakteriellen Charakter der sich dem Zugriff entziehenden Ursache der Tabakmosaikkrankheit überzeugt waren. Ivanovskij betrachtete Beijerincks Konzept, das die Annahme eines nichtkorpuskulären Charakters des Erregers nahelegte, als nicht zwingend. Ebenso hielt er die von Woods verfochtene Auffassung für nicht stichhaltig. Die künstliche Übertragbarkeit der Krankheit mittels Inokulation gesunder Pflanzen über eine große Population und mehrere Generationen hinweg war für ihn mit der Annahme nicht vereinbar, daß es sich um ein pflanzeneigenes Enzym handeln würde, weil sich ja dann die infektiöse Wirkung irgendwann erschöpfen müßte. Aufgrund seiner eigenen Untersuchungen war er davon überzeugt, daß es sich um einen infektiösen exogenen Erreger handele, der korpuskulärer Natur sein müsse, sich aber auf künstlichen Medien nicht züchten lasse. Ivanovskij nannte den Erreger abwechselnd Virus oder Mikrobe, wobei er doch zu der Ansicht neigte, daß das gesuchte Agens wohl ein Bakterium mit Sporenbildung sein könnte.

Ivanovskij führte verschiedene Experimente zur Erhärtung seines Standpunktes aus, daß der Erreger Partikelcharakter habe. Und so suchte er nach Mikroorganismen, die klein genug wären, Filter zu passieren. Im Ergebnis mikroskopischer Studien bemerkte er in den Zellen kranker Blätter Einschlüsse und kristalline Ablagerungen in Form von farblosen Blättchen (siehe 1953: 109-110), worin er den pathologischen Ursprung der Tabakmosaikkrankheit gefunden zu haben glaubte. Daß nun aber diese „Ivanovskij-Kristalle" - wie sie später genannt werden sollten - das gesuchte Virus selbst sein könnten, wurde von ihrem Entdecker noch nicht vermutet. In den kristallinen Einlagerungen äußerte sich nach seiner Auffassung eine Reaktion der Zellen auf die Irritation, die von den Erregern hervorgerufen würde. Die in fixierten und gefärbten Zellen ent-

deckten und von ihm für den kausalen Erreger der Tabakmosaikkrankheit gehaltenen kleinen amöbenähnlichen Strukturen, die er „zooglea" nannte, ließen sich aber nicht isolieren. Ivanovskij schlug vor, das Agens als einen sporenbildenden Mikroorganismus zu verstehen. Die Sporen, und nicht der Mikroorganismus selbst, seien filtrierbar. Damit wollte er die Infektiösität eines auf künstlichen Nährböden nicht kultivierbaren Filtrats erklären. Wenn die Sporen nur in lebenden Pflanzen oder allgemein nur unter optimalen Bedingungen keimen könnten, dann würde dies auch den Mißerfolg der Versuche erklären, die Mikrobe in vitro aus infektiösem Filtrat zu kultivieren. In Hitzeresistenz und Widerstand gegen Entfeuchtung sah Ivanovskij weitere Hinweise darauf, daß in den Filtraten Sporen sein könnten.

Die Anschauung, daß das Virus kein lebender Organismus (ein winziges Bakterium, eine „Ultramikrobe"), sondern ein enzymartiger Stoff sei, war eng verknüpft mit der Erwartung, daß man ein chemisch reines Virus gewinnen könne. Das Verständnis, daß es sich bei den Viren um chemische Moleküle handele und daß sie spontan in Wirtskörpern aufträten, ohne daß es exogene Infektionen gegeben habe, gewann an Plausibilität, nachdem es 1935 Stanley gelungen war, das Tabakmosaikvirus in kristalliner Form darzustellen. Das Virus gab sich ihm als etwas zu erkennen, das sich in allen Eigenschaften wie ein chemisch reiner Eiweißstoff verhält, ohne Beimischungen von Fett, Lipoiden, Kohlehydraten und Salzen. Einen derartigen Körper konnte man sich kaum als einen individuellen Organismus vorstellen. Das Virus präsentierte sich als ein langgestrecktes Molekül von sehr hohem Molekulargewicht. Die gewonnene Substanz in Kristallform erwies sich als etwas, das zwischen 100-1000mal infektiöser als der virushaltige Pflanzenrohstoff war, aus dem sie gewonnen wurde. Auch durch mehrfaches Umkristallisieren verminderte sich die Infektionskraft nicht. Stanley kennzeichnete das Virus als ein Globulin oder Proteinmolekül.[12] Nach dieser Entdeckung erwiesen sich noch weitere pflanzliche Virusarten als kristallisierbar. Schließlich wurde berichtet, daß auch bei einer Reihe von Tierviren die chemische Strukturforschung gezeigt habe, daß diese eine definierte stoffliche Zusammensetzung aufwiesen. „ ...Viren, wie die Maul- und Klauenseuche und das Kaninchenpapillom

12 Bawden, Pirie et al. wandten etwas später ein (1936), daß sie in der aus mosaikkranken Tabakpflanzen gewonnenen kristallinen Substanz Phosphor entdeckt hätten und daß dieses Element in der Form von Nukleinsäure enthalten sei. Sie fragten sich, ob die kristalline Substanz, die sie isoliert hatten, nun das Virus selbst war oder nicht. Für sie war es noch nicht bewiesen, „that the particles we have observed exist as such in infected sap" (ebenda, 1052). Daß die isolierte Substanz nicht allein aus Protein besteht, wurde von Stanley zugestanden. Danach wurden seine Forschungsergebnisse weithin anerkannt. Einige Jahre später wurde von Schramm berichtet, daß das Tabakmosaikvirus auch dann noch zur Produktion einer neuen Virusgeneration fähig ist, wenn man dessen Proteinhülle chemisch abgewandelt und Stücke aus ihr herausgebrochen hat. Schramm zerlegte die Partikel mit schwachem Alkali. Danach wurde salpetrige Säure hinzugefügt, wonach sich die Partikel wieder zur ursprünglichen Form zurückbilden ließen. Aber sie enthielten keine Nukleinsäure mehr, und sie waren nicht mehr vermehrungsfähig, woraus sich folgern ließ, daß das Protein im Virus nicht die Information für seine Reproduktion enthält. 1955/56 gelang es Schramm zusammen mit Gierer, durch Zufügen von Phenol zu einer Tabakmosaikvirus-Suspension die proteinfreie RNA dieses Virus zu gewinnen. Mit dieser „reinen" RNA ließ sich zeigen, daß sie allein alle Informationen für die Virusreplikation enthält (Hinweis aus Munk 1995: 37 f.; ohne Quellenangaben). Unabhängig von diesen Untersuchungen kam auch Fraenkel-Conrat am Virus Laboratory in Berkeley bei Stanley zu einem solchen Ergebnis.

stehen dem Tabakmosaikvirus an Einheitlichkeit nicht nach. Bei der Untersuchung der Polyederkrankheit der Insekten zeigte es sich, daß die in den viruskranken Raupen auftretenden Polyeder wahrscheinlich als Kristallisate reiner Virusproteine aufzufassen sind. Diese tierischen Viren sind also chemische Verbindungen und keine Organismen", so Schramm (1942a: 258). Und in einem anderen Aufsatz desselben Jahres wird ausgeführt, daß aus den Bläschen der an Maul- und Klauenseuche erkrankten Rinder ein hinsichtlich des Molekulargewichtes vollkommen einheitlicher Eiweißstoff isoliert worden sei. Auch aus den Warzen des Cottontail-Kaninchens sei ein einheitliches Protein gewonnen worden. Sie müßten als chemische Moleküle angesehen werden, auch wenn es noch nicht gelungen sei, diese in kristallisierter Form zu gewinnen (Schramm 1942b: 793).[13]

Die krankmachende Wirkung von Filtraten konnte in der Folgezeit noch bei etlichen anderen Infektionsarten belegt werden, ohne daß man sich mit der Anhäufung von empirischem Wissen gleichsam sukzessive einer einheitlichen Auffassung zur Natur dieser Erreger angenähert hätte. Es blieb weiterhin offen, ob solche winzigen infektiösen Agenzien wirklich Mikroorganismen oder bloße chemische Substanzen sind. Ob nun diese oder jene Position eingenommen oder zurückgewiesen wurde - es konnten in jedem Falle empirische Belege sowohl zur Verteidigung als auch zu Angriffszwecken präsentiert werden.

Für die Mikrobennatur des Virus sprach zum einen die unbegrenzte Übertragbarkeit der von filtrierbaren Erregern hervorgerufenen Infektionskrankheiten von einem empfänglichen Individuum auf das andere, wobei hierzu jedesmal nur minimale Substanzmengen nötig waren, die im Körper des Empfängers eine sehr beträchtliche Verdünnung erfahren mußten. Es ließ sich denken, daß selbst der wirksamste Stoff durch diese fortgesetzte Verdünnung alsbald unwirksam werden würde, wenn nicht ein entgegengesetzt gerichteter Vorgang kompensatorisch eingriffe, die Fähigkeit, aus sich heraus an Menge zuzunehmen, sich durch Assimilation fremdartiger Stoffe unter steter Wahrung der ursprünglichen Eigenschaften zu vermehren, was aber ausschließlich als Attribut der lebenden Substanz galt (siehe Doerr 1923: 909). „Daß ein Eiweißmolekül aus sich herauswachsen und sich teilen soll, ist bei der bisherigen Auffassung über Leben und Vermehrung noch unfaßbar", wie Seiffert ausführt (1938: 9).

Weil sich die verschiedenen Virusarten durch bestimmte physikalische und chemische Einflüsse inaktivieren („abtöten") ließen (so daß das veränderte Material nicht mehr infektiös war), ohne daß dies die chemischen und serologischen Eigenschaften sowie die Form der mikroskopischen Kristalle berührte - sie blieben erhalten -, kam ebenfalls dem Verständnis des Virus als einer Mikrobe entgegen: Daß man Bakterien der Vermehrungsfähigkeit und damit auch ihrer Infektiösität durch Abtötung beraubt, ohne die chemische Zusammensetzung ihrer Körpersub-

13 Die Kristallisation eines Tiervirus gelang erst 1955, und zwar die des Polio-Virus (Schaffer/ Schwerdt 1955).

stanzen erkennbar zu modifizieren und ohne die Antigenfunktionen irgendwie zu tangieren, war ja Mikrobiologen und Immunologen geläufig.

Burnet und Andrewes verwiesen auf „das Vorkommen immunologisch oder funktionell unterschiedlicher Typen, durch deren Übertragung innerhalb ziemlich weiter Grenzen stets wieder der Ausgangstyp erhalten wird. Jeder Typ des Maul- und Klauenseuchevirus verursacht das gleiche Krankheitsbild beim Meerschweinchen, und trotzdem bleibt der immunologische Charakter der verschiedenen Typen unverändert, ob die Passage nun im Meerschweinchen oder in einem anderen empfänglichen Tier geschieht“ (1933: 169; siehe auch Munk 1995: 7 ff.). Beim Herpes sei es, so Burnet und Andrewes weiter, möglich, „durch geeignete Passagen solche Stämme zu erhalten, die ... neurotrop oder dermotrop sind und sich ... mit diesen Eigenschaften vermehren.“ Die gleiche Eigenschaft wiesen Geflügeltumorviren und Bakterienviren auf (auf diese Arten wird weiter unten eingegangen), „eine Eigenschaft, die wahrscheinlich allen lebenden Organismen irgendwelcher Art gemeinsam ist. Jeder reine Passagenstamm wird gewisse vererbbare, für ihn charakteristische ... Eigenschaften aufweisen, die unabhängig vom umgebenden Milieu sind und ihn von anderen Stämmen unterscheiden.“ Das Vorkommen solcher Typenindividualität bei übertragbaren Erregern der fraglichen Art lege den Schluß nahe, „daß es sich um selbständige Mikroorganismen mit Eigenvermehrung handelt“ (ebenda).

Die Vorstellung des Virus als eines Stoffwechselprodukts hielt Gratia (1921: 217 ff.) nur dann für vertretbar, wenn nachgewiesen werden könnte, daß es sich bei dem Vorgang immer um Wirtszellen der gleichen Art handelt; wie sonst könnte ein und dasselbe Protein, wenn es als Reiz wirkt, den Stoffwechsel in stets gleicher Weise und unter Bildung identischer Stoffwechselprodukte modifizieren. Viren würden aber ihren ursprünglichen Charakter bei der serienweisen Übertragung auch dann wahren, wenn die Wirtsspezies wechselt – ein untrügliches Kennzeichen autonomen Verhaltens. Daß beispielsweise aus Herpesvirus immer nur Herpesvirus wird, gleichgültig ob seine Vermehrung in der Haut des Menschen oder im Kaninchengehirn erfolgt, war für ihn ein Beweis gegen das Konzept der endogenen Virusbildung. Eine Verwandschaft in chemischer oder serologischer Hinsicht des Virusproteins mit dem normalen Eiweiß des Wirtes, die die Hypothese von der endogenen Virusproduktion gestützt hätte, empirisch nachzuweisen, wollte nicht gelingen. So war Chester (1936) zunächst davon überzeugt, daß er mit Hilfe der Komplementbindung und der Anaphylaxie gekreuzte Reaktionen zwischen kristallinischem Mosaikvirusprotein und normalem Eiweiß der Tabakpflanze nachgewiesen hätte. Aus Nachprüfungen ergab sich jedoch, daß die Präparate des Virusproteins mit Normaleiweiß verunreinigt waren (siehe Doerr 1938: 36). Seiffert verwies auf die Immunitätsforschung: „Auf Grund der Immunitätsforschung weiß man, daß jedes bislang in dieser Richtung untersuchte Virus eine ihm eigene Antigenstruktur hat. Vakzinevirus, gewonnen vom Mensch, Rind, Kaninchen, aus Gewebskulturen, aus der Eikultur, ergibt stets die gleichen spezifischen

Reaktionen mit Immunseren. Es wäre biologisch noch schwerer einzusehen, daß ein Virus ganz gleicher Eiweißstruktur in Zellen von so verschiedenen Tieren ganz gleichmäßig gebildet werden soll. Das gleiche gilt aber auch für das sehr kleine Virus der Maul- und Klauenseuche. Es ist recht unwahrscheinlich, daß seine drei in ihrer Struktur serologisch scharf trennbaren Typen in Rind, im Meerschweinchen wie in der Kultur ganz gleichmäßig erzeugt werden können. Eine derartige Entstehung eines Virus aus den Bestandteilen der Zellen ist viel schwieriger zu fassen als die ebenfalls so unverständliche Eigenvermehrung von Vira, die anscheinend reine Eiweißmoleküle sind“ (1938: 9).

Es waren auch Fälle bekannt, daß ein und dieselbe Pflanze gleichzeitig mit zwei oder mehreren Virusarten infiziert ist, zum Beispiel der Tabak mit Mosaikvirus und Ringfleckvirus. In solchen Fällen müßte man, der Idee endogener Virusentstehung gehorchend, annehmen, daß der pathogene Eiweißstoffwechsel in demselben Wirt mehrere Sorten hochmolekularer Proteine hervorzubringen vermag, die aber dennoch ihre besonderen Eigenschaften bewahren, da sie sich durch eine Reihe von Methoden isolieren lassen. Dies machte es problematisch, die beobachteten Fakten der Idee anzupassen, Virusarten seien nichts anderes als Proteinmoleküle (siehe Smith 1935: 21 ff.).

Die Auffassung, daß es sich bei dem filtrierbaren Erreger um eine Mikrobe handele, ließ sich dadurch glaubhaft machen, daß man auf dessen Fähigkeit verwies, sich zu ändern und anzupassen. Im Hinblick auf die Tabakkrankheit konnte gesagt werden, daß „neben den gewöhnlichen hell- und dunkelgrünen Flecken auch selten einmal gelbe vor(kommen). Wenn diese nun ausgeschnitten und auf andere Pflanzen verimpft werden, so erscheint dann allein die gelbe Variante. Nun könnte es ja sein, daß bei der ersten Pflanze eben drei verschiedene Arten des Virus von vornherein vorhanden waren. Wenn man aber das grüne Virus, das bei derselben Tabakart immer grün bleibt, auf eine andere Tabakart bringt, erscheinen auf einmal gelbe Flecken. Es spielt also die Umweltveränderung eine Rolle“ (Heilmann 1940: 657).

Aber es gab auch empirisch gestützte Argumente, mit denen das Konzept der endogenen Virusproduktion verteidigt und die Vorstellung vertreten werden konnte, daß es sich beim Virus um ein Contagium inanimatum, um ein einheitliches Protein handle, das als organischer Autokatalysator wirksam sei. Das Verständnis des Virus als einer filtrierbaren Mikrobe wurde von etlichen Virusforschern schon deshalb bezweifelt, weil sich nach ihrer Auffassung submikroskopische Dimensionen mit jenem Minimum an Organisation und Struktur nicht vertrugen, das bei einer lebendigen „Ganzheit“ nach verbreiteter Anschauung vorauszusetzen war. Geleitet von der vorherrschenden Lehre, das Lebendiges zellulär organisiert sein müsse, schien es plausibler zu sein, das Phänomen als eine chemische Substanz zu deuten, weil sich so winzige Zellen, wie im Falle einer mikrobischen Natur der filtrierbaren Viren angenommen werden müßte, nur

schwer vorstellen ließen. Das filtrierbare Agens schien auch viel zu klein zu sein, um das „Raumbedürfnis des Eiweißes“ (Errera 1903: 73) zu befriedigen, ohne das an Leben nicht zu denken war. Auch in den 30er Jahren war es noch vielen ein Rätsel, wie ein aus wenigen Molekülen bestehendes Teilchen so beschaffen sein kann, daß es in der Lage ist, alle komplexen Funktionen eines lebenden, autonomen Organismus zu realisieren. Elementarorganismen schienen wenigstens so groß sein zu müssen, daß diesem Erfordernis Rechnung getragen werden könnte.[14] Andriewsky (1915: 90) fand heraus, daß das Hühnerpestvirus Filter passierte, welche Hämoglobin zurückhielten. Der Durchmesser der Hämoglobinmoleküle wurde mit 2,3-2,5 mµ angegeben, und Andriewsky folgerte daher, daß die Moleküle oder Mizellen des Virus noch kleiner sein müßten, so daß die Virusteilchen keine Gebilde sein könnten, die den bislang bekannten tierischen oder pflanzlichen Zellen ähnlich sind.[15]

Die Existenz von Lebewesen mit submikroskopischen Dimensionen ließ sich auch mit dem Argument in Frage stellen, daß den pathogenen Ultramikroben, sollte es sie geben, saprophytische, in vitro leicht züchtbare Organismen gegenüberstehen müßten. Man konnte darauf verweisen, daß alle seinerzeit unternommenen Anstrengungen, um solche nachzuweisen, zu keinem Erfolg geführt hatten (Molisch 1919).[16]

---

14 Spätere Untersuchungen von Stanley (1935), Best (1936), Beard und Wyckoff (1937) belegten indes, daß auch kleine Virusarten wie das Virus der Mosaikkrankheit des Tabaks oder des Shopeschen Kaninchenpapilloms Eiweiß enthalten. Nach einer anderen Variante schien die Unmöglichkeit, sich eine Zelle mit so winzigen Ausmaßen vorzustellen, daß nicht einmal das unentbehrliche Eiweiß, das unbedingt notwendige Baumaterial jeder Zelle, Platz findet, kein Problem mehr zu sein, wenn man die Elementarteilchen eben nicht als Zellen, sondern als Moleküle auffassen durfte.
Von der Vorstellung, daß die Zelle die primitivste, nicht weiter teilbare Grundform allen Lebens repräsentiere, war man seinerzeit schon weitgehend abgekommen. Zunächst wurden Strukturen des Zellplasmas wie die Granula (Mitochondrien) als selbständige, der Zelle ursprünglich fremde, aber von ihr abhängig gewordene Lebewesen (Symbionten) bestimmt (Buchner 1930: 809 ff.). Oder die Zellstrukturen wurden wohl als zelleigene Formelemente gesehen, die aber innerhalb des Zellverbandes eine gewisse Selbständigkeit der Lebensfunktionen besäßen. Die morphologische Zellforschung und vor allem die Untersuchung der Prozesse bei der mitotischen Zellteilung und bei der Befruchtung der Eizellen mußten der Idee, daß die Zelle keine Einheit, sondern bereits ein Komplex von sehr viel kleineren Einheiten sei, immer wieder neue Anstöße geben. Erwogen wurde auch, daß das irdische Leben nicht mit einer Zelle begonnen habe.

15 In Anbetracht dessen fühlte er sich versucht, der Hypothese vom Contagium vivum fluidum zuzustimmen. Mit der Hypothese vom „lebenden Eiweißmolekül“ war aber die Schwierigkeit verknüpft, wie sich isolierten Eiweißmolekülen die Fähigkeit der Ernährung, Vermehrung, Vererbung und Anpassungsfähigkeit zuschreiben läßt. Mitunter wurde auch erwogen, daß das Virus vielleicht einem Grenzzustand zwischen Belebtem und Unbelebtem entspricht, daß sie bloßen Molekülen oder Molekülverbänden gleichkommen.

16 Für Doerr kein zwingender Schluß, weil ja nicht ausgeschlossen werden könne, daß es nur pathogene Ultramikroben gebe. „ ...diese Lebensformen sänken dann in der phylogenetischen Betrachtung zu bloßen Rückbildungen herab und hätten für die Frage nach dem Ursprung des Lebens und für das Problem der Abiogenese nicht entfernt die Bedeutung wie die Erschließung einer Welt von Ultrasaproben“ (1923: 910).
Zur Verteidigung des Standpunktes, daß es sich bei den Viren um Mikroben handelt, wurde auch die Vorstellung entwickelt, daß Viren womöglich deshalb zu saprophytischem Wachstum nicht fähig seien, weil sie in der Entwicklung einen ungewöhnlich hohen Verlust an dafür erforderlichen Enzymen erlitten hätten, so daß sie zu obligaten Parasiten geworden seien - eine noch in den 50er Jahren verfochtene Erklärungsvariante, so Pirie (1973: 45, Hinweis aus: van Helvoort 1994a: 199; siehe auch Hershey 1957: 230 f.), die es möglich machte, am Verständnis des Virus als einfachster Lebensform ungeachtet fehlender Belege saprophytischen Wachstums festzuhalten, was die bereits in den späten 40er Jahren kritisierte Vorstellung einschloß, daß Virusvermehrung durch Zellteilung zustandekäme.

Auch daß die Infektiösität nur auf artifiziellem Wege übertragbar war, wurde als Argument gegen die Annahme einer Mikrobennatur des Virus verwendet. Angesichts der künstlichen Übertragung schien es Hunger treffender zu sein, von einem Gift auszugehen, das in der Lage sei, in normalen Zellen eine physiologische Kontakthandlung zu bewirken, mit dem Ergebnis, daß sekundär dort das gleiche Toxin gebildet werde. Das Toxin der Mosaikkrankheit habe die Eigenschaft, auf eine physiologisch-autokatalytische Weise zu wirken (1905: 296). Ebenso hielt auch Baur die künstliche Übertragbarkeit der Krankheit für etwas, das sich mit einer Mikrobennatur des Virus nicht vereinbaren lasse (1904).

Virusarten wie zum Beispiel Kuhpocken legten ein Verhalten gegen mechanische, osmotische und chemische Einwirkung an den Tag, das das Bestehen einer Oberflächenmembran fraglich erscheinen ließ, wie sie aber die meisten Mikroorganismen aufweisen (siehe Schramm 1942b: 794).

Als experimentell prüfbares Kriterium für die Zuordnung der Viren zu den Organismen oder zu den chemischen Wirkstoffen galt die Art ihrer Zusammensetzung, wobei Einheitlichkeit und eine definierte chemische Zusammensetzung die letztgenannte Variante nahelegte, wohingegen eine dimensionale Variabilität der Viruselemente, die manche Forscher beobachtet haben wollten, eher danach angetan war, diesen Gebilden den Charakter von Organismen zuzuerkennen. Eine Vermehrung durch Zellteilung müßte zu heterogenen Viruspartikeln führen, wohingegen eine weitgehende Homogenität, wie sie Svedberg und Erikson-Quensel beim Tabakmosaikvirus in der Ultrazentrifuge und Elektrophorese ermittelt haben wollten (1936; Hinweis aus: van Helvoort 1996: 288)[17], als Eigenschaft einer chemischen Substanz galt. Dadurch, daß sich nun Viren in Form von makromolekularen Proteinen darstellen ließen - das heißt, von Proteinen, deren große Moleküle im Lösungszustand mit den Viruselementen identifiziert werden konnten, hatte sich für jene Forscher, die von einer endogenen Virusentstehung überzeugt waren, herausgestellt, daß die infektiösen Agenzien, so Schramm (1942b: 791), „unter sich einheitlich und in ihrer chemischen Zusammensetzung definiert sind, so daß sie doch als chemische Wirkstoffe

---

17 Gegen die Vorstellung, daß sich mit der Kristallisierbarkeit das Virus als etwas Lebloses erwiesen habe, konnten wiederum mehrere Analogien ins Feld geführt werden, die dafür sprachen, daß eine kristallinische Struktur durchaus mit vitalen Eigenschaften und Funktionen vereinbar sein kann. „Eines der bekanntesten Beispiele für ‚Biokristalle' ", so Doerr (1944a: 44), „sind die Muskelfasern ... ; die Träger der Kontraktilität sind die langgestreckten Fadenmoleküle des Myosins, eines globulinartigen, stark doppelbrechenden Eiweißkörpers, die in geeigneter Versuchsanordnung dieselben Röntgendiagramme liefern wie die Muskeln selbst ... Schon in 3-%iger Lösung zeigt das Myosin ... die Fähigkeit, bei längerem Stehen zu einem Gel zu erstarren; das Schütteln zerstört diese regelmäßige Anordnung, indem sie die Fadenmoleküle durcheinanderwirft, und verflüssigt so die Gallerte. In analoger Weise lagern sich auch die langgestreckten und dünnen Partikel phytopathogener Virusproteine ... parallel zueinander, nur daß hierzu höhere Konzentrationen erforderlich sind als beim Myosin ... Bestehen sonach zwischen dem Myosin und den kristallinischen Virusproteinen mehrfache und beachtenswerte Beziehungen, so gilt dies in erhöhtem Ausmaß für ein anderes biologisches Pendant, nämlich für die Köpfe der Spermatozoen, deren Substanz die Eigenschaften hat, welche die parakristalline Struktur beweisen, und aus Nucleoproteinen, wahrscheinlich in Form von Fadenmolekülen bestehen."

aufgefaßt werden müßten." Die Fähigkeit, zu kristallisieren, „kommt ... im allgemeinen nur chemischen Molekülen, nicht aber den kompliziert zusammengesetzten Organismen zu" (ebenda, 792). Die chemische Zusammensetzung des Agens müßte „in gewissen Grenzen variabel und (dürfte) nicht so definiert (sein), daß die Zuordnung einer chemischen Formel sinnvoll erscheint", wenn es sich um Individuen einer „wägbare(n) Menge von Mikroorganismen ein und derselben Art" handelte. Die Konstruktion eines Kristallgitters setze jedoch eine weitgehende Übereinstimmung und eine große Regelmäßigkeit im Aufbau der Einzelteilchen voraus (ebenda, 791).

Die Entdeckung der „Bakteriophagie"

Ein besonderes Kapitel in der Geschichte der Virusforschung wurde Ende des 19. Jahrhunderts mit der Entdeckung bakterienauflösender Stoffe eingeläutet. Das auflösende Element, der „Bakteriophage", der auch als „lytisches Agens" oder „bakteriophages Lysat" benannt wurde (von Preisz 1925: 2), wies Dimensionen auf, die man auch der Teilchengröße einer großen Anzahl tier- und pflanzenpathogener Virusarten zugesprochen hatte (siehe u.a. Elford/Andrewes 1932; Schlesinger 1932). Er passierte Porzellanfilter und bedurfte zum Wachstum der Anwesenheit von Bakterien, so wie ein Virus nur in Gegenwart lebender Zellen gezüchtet werden konnte. Und mit denselben Techniken, die die chemische Reinigung verschiedener Virusarten gestatteten, ließen sich auch aus Phagensuspensionen gereinigte Konzentrate gewinnen, deren Wirksamkeit gegenüber der Ausgangslösung um bis zu sechs Zehnerpotenzen höher war (siehe Schlesinger 1934; Northrop 1938), und wie Tier- und Pflanzenviren schienen sie ebenso chemisch gleichartig zu sein, das heißt, aus Nukleoprotein zu bestehen (siehe Alloway 1933: 255). Der Phage wurde von manchen Forschern deshalb zu den virusähnlichen Erscheinungen gerechnet (siehe Seiffert 1938: 194; Bloch 1940) und als „Bakterien-Virus" benannt. Die genannten Analogien regten zu Untersuchungen an, mit denen herausgefunden werden sollte, inwieweit sich Prozesse der Bakteriophagie der Infektion bei Viruskrankheiten gleichsetzen lassen und ob sich die Phagen auch in anderer, mehr biologischer Hinsicht virusähnlich verhalten (siehe Bloch 1940: 481).[18]

Bakterienverändernde (-„schädigende" und -auflösende) Stoffe wurden erstmals in den späten 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts beobachtet. Nuttal (1888) und Buchner (1889) berichteten von einer bakterienzerstörenden Wirkung des Blutserums auf den Typhusbazillus, wobei diese Wirkung dem darin enthaltenen Eiweiß zugeschrieben wurde. Kruse und Pansini teilten das Verschwinden von Pneumokokken in älteren, in ihrem Wachstum zum Stillstand gekommenen Bouillonkulturen mit (1892). 1899 wurden Befunde gemeldet, denenzufolge sich Bakterien durch Pyozyanase auflösen würden (Emmerich, Loew 1899).[19] Conradi und Kurpjuweit

konnten in den Kulturen von Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe das Vorkommen von selektiv wachstumshemmenden, thermolabilen Stoffen nachweisen, die sich auch im Darminhalt von Menschen fanden, von Stoffen, die nach ihrer Auffassung von den Bakterien im Verlaufe ihres Wachstums gebildet würden und in naher Beziehung zu intrazellulären Fermenten stünden. Zur Benennung solcher „Hemmungsstoffe“ schlugen sie die Bezeichnung „Autotoxine“ vor (1905a: 1764; siehe auch Conradi/Kurpjuweit 1905b).

1915 berichtete Twort, ein britischer Bakteriologe, daß er auf die Erscheinung einer *übertragbaren* Bakterienauflösung gestoßen sei, auf die fortdauernde Übertragbarkeit antibakterieller Wirkungen von einem Quantum Kultursubstrat auf das andere. Das zur Bakterienauflösung (Lyse) fähige und thermolabile Agens war noch in hohen Verdünnungen (Übertragung geringer Mengen einer lysierten auf eine frische Bouillonkultur) wirksam und durch Poren von Porzellankerzen (Berkefeldkerzen) filtrierbar. Bezweckt hatte Twort zunächst folgendes: Es ging um den Nachweis der Existenz filtrierbarer ultramikroskopischer Mikroorganismen[20], also von Viren, nicht nur in pathogenem Material (zum Beispiel in Kälberlymphe), sondern auch in Erde, Dung usw. Die Existenz saprophytischer Ultramikroben wurde seinerzeit für sehr wahrscheinlich gehalten. Weil man davon ausgehen konnte, daß neben gewöhnlichen Bakterien für jeden pathogenen Mikroorganismus viele nichtpathogene Variationen des gleichen Typs in der Natur vorkommen, war es naheliegend anzunehmen, daß es sich bei den filtrierbaren Viren ähnlich verhält (Twort 1915: 1241), ungeachtet dessen, daß es Schwierigkeiten bereitete, die Annahme

18 Es gab auch ein forschungspraktisches Interesse an der Frage, ob sich der Phage als Modellobjekt der Virusforschung verwenden läßt, an dem wesentliche Aspekte des Virusverhaltens studiert werden können. Zur Prüfung einer Virussuspension, die gegen Tiere getestet werden mußte, war eine große Tierkolonie erforderlich. Zu den damit einhergehenden Ausgaben und den Problemen, die sich daraus für die Kontrollierbarkeit von Bedingungen des experimentellen Vorgehens ergaben, kam noch ein verhältnismäßig langer Zeitraum hinzu, der für eine einzelne Untersuchung gebraucht wurde, wohingegen zur Prüfung einer Phagensuspension nur einige Stunden aufgewandt werden mußten. „Das Arbeiten mit Pflanzenviren wie dem Tabakmosaikvirus lag hinsichtlich der erforderlichen Zeit und des Ausmaßes an Laborbedarf ... in der Mitte zwischen tierischen Viren und Phagen. Damit war klar, daß der Bakteriophage unter diesen Gesichtspunkten bei weitem das beste Material war. Es war daher sinnvoll, zu versuchen, alles nur mögliche von diesem leicht handhabbaren experimentellen Gegenstand zu lernen, bevor man zu schwierigeren Viren überging, die Pflanzen- oder Tiersubstrate zur Prüfung verlangen“, so Ellis, der sich speziell mit virusinduziertem Krebswachstum auseinandergesetzt hatte (<1966> 1972: 63).

19 Antibiotisch wirkendes Stoffwechselprodukt der Pseudomonas seruginosa, einer Spezies der Gattung Pseudomonas, gleich Entzündungs-, Mischerreger. Emmerich und Loew erwähnten folgenden Versuch mit Schweinrotlaufbazillen: In Bouillonkultur dieser Bakterien trat mit der Zeit Agglutination und Sedimentation ein. Wurde 1 cm^3 der über dem Bodensatz stehenden, durch agglutinierte Bakterienflocken getrübten Flüssigkeit in neue Bouillon gebracht, so trat bei der Bebrütung in regelmäßig kürzer werdender Zeit ebenfalls Agglutination und Sedimentation auf. Bei wiederholten Übertragungen stellte sich eine Auflösung der ganzen sedimentierten Bazillenmasse ein. Letztlich kam es (wie Emmerich und Loew dachten, durch Anhäufung von bakteriolytischen Enzymen) dazu, daß die Übertragung der Kultur überhaupt nicht mehr gelang.

20 Als „ultramikroskopisch” ließen sich nach Burnet und Andrewes (1933: 162) alle Viren bezeichnen, „die kleiner als 0,2 µ sind.“ Das bedeutete jedoch nicht, daß sie außerhalb der Sichtbarmachung durch das Lichtmikroskop liegen mußten. „Charakteristische kleinste Körperchen sind bei mehreren Viruskrankheiten beobachtet worden und scheinen im Kausalzusammenhang mit den infektiösen Eigenschaften des Materials zu stehen. Sie können auf verschiedene Weise in den Sichtbarkeitsbereich des Mikroskops gebracht werden” (ebenda), etwa durch geeignete Färbemethoden in Ausstrichen.

empirisch zu rechtfertigen. Tworts ursprüngliche Annahme bestand darin, daß, wenn nicht-pathogene Variationen in der Natur vorkommen, sie wahrscheinlich leichter kultivierbar sein müßten als pathogene. Es wurden Versuche unternommen, sie aus solchen Materialien wie Dung, Gras, Wasser u.a.m. auf getesteten und speziell präparierten Medien zu züchten (Agar, Serum u.a.). Ihnen wurden verschiedene Mengen von Chemikalien oder Extrakten (Pilze, Samen) hinzugefügt. Das auf Viren zu testende Material wurde mit Wasser versetzt, auf 30° Celsius erhitzt (auch zu verschiedenen Zeitpunkten) und dann durch eine Kerze gefiltert. Danach wurden verschiedene Medien mit dem Filtrat geimpft.

Diese Experimente erbrachten aber kein Wachstum des filtrierbaren Virus. In der Hoffnung, die Virulenz filterpassierenden Virus auszulösen, wurden auch verschiedene Tierexperimente durchgeführt. Doch die Ergebnisse waren immer negativ. Es gelang niemals, aus den Filtraten durch neuerliche Überimpfung auf die diversen Kultursubstrate eine filtrierbare Mikrobe („a true filter-passing virus“) zu züchten. Es traten aber Resultate ein, die ursprünglich gar nicht vorgesehen waren, Resultate, die bei der Untersuchung zur Züchtungsmöglichkeit filtrierbarer Keime auftraten, wofür Twort glyzerinierte Kälberlymphe auf Agar ausgesät hatte. Beimpfte Agarröhrchen zeigten, nachdem sie einen Tag lang auf 37° Celsius erwärmt worden waren, ein Wachstum von Kokkenkolonien, die zunächst weiß und opak (watery looking areas) aussahen, von denen aber nach einiger Zeit die meisten glasig erschienen. Wenn von den Kolonien, die erst wenig glasig waren, Ausstriche angelegt wurden, ergaben sich opake und glasige Kolonien. Wurde andererseits an den Rand einer opaken Kolonie eine Spur von einer glasigen gebracht, so nahm von dieser Stelle aus die glasige Auflösung der Kolonie ihren Anfang. Die ganze Kolonie erschien nach kurzer Zeit glasig und bestand mikroskopisch aus nach Giemsa färbbaren feinsten Granula (und nicht mehr aus Kokken). Twort wies nach, daß das wirksame Agens solcher transparenter Kolonien filtrierbar ist. Versuche mit bestimmten Bazillen der Typhus-Coli-Gruppe führten zu vergleichbaren Ergebnissen.

Twort stellte außerdem fest, daß diese Prozesse schneller und umfassender verlaufen, wenn frische und junge Kulturen statt alte verwendet werden, und daß sich kaum etwas bei toten oder jungen, kurz vorher abgetöteten Kulturen regte. Das glasige Material passierte, wenn es mit Wasser verdünnt wurde, mit Leichtigkeit die feinsten Filter. Und ein Filtrattropfen, auf ein Agarröhrchen übertragen, reichte dafür aus, das Röhrchen ungeeignet für Mikrokokken zu machen. Zunächst trat Wachstum ein, aber bald zeigten sich glasige Punkte, die sich dann ausdehnten. Die Punktezahl hing von der Verdünnung des glasigen Materials ab. In einigen Fällen war es so aktiv, daß das Wachstum gestoppt und jene Erscheinung direkt wirksam wurde. Es erwies sich, daß sich das wirksame Agens von Bakteriengeneration zu Bakteriengeneration fortführen ließ und daß es keines Wachstums durch sich selbst fähig war.

Twort hatte bei dem Versuch, definitive Schlußfolgerungen aus den Ergebnissen zu ziehen, zunächst erwogen, daß er die Wirkung einer Ultramikrobe erfaßt habe. Schließlich sah er aber darin ein autolytisches Prinzip (ebenda, 1242 f.).

Das Phänomen einer übertragbaren Bakterienauflösung wurde wenige Jahre später auch vom aus Kanada stammenden Bakteriologen d'Herelle beschrieben. Er hatte beobachtet, daß das Filtrat von Ruhrrekonvaleszenten-Stuhl imstande ist, lebende Ruhrbazillen in der Kultur aufzulösen (1917; dt. publiziert 1922). D'Herelle führte folgende Versuche aus: Tropfen der Darmentleerung eines Ruhrkranken wurden einer sterilen Bouillon zugegeben. Die Mischung wurde dann für einen ganzen Tag in einem Brutschrank abgestellt. Danach filtrierte er sie durch eine Chamberland-Kerze, die alle Bakterien zurückhält. Mit einem Teil der klaren Filtratflüssigkeit (10 Tropfen) wurde beim nächsten Schritt ein frisches, zuvor mit bakteriellen Ruhrerregern (Shiga-Bazillen) beimpftes steriles Bouillonröhrchen versetzt und ebenfalls bebrütet. Im Röhrchen trat zunächst eine normale Verdunkelung durch Vermehrung der zugesetzten Ruhrkeime ein (nach Bebrütung). Danach wurde wiederum filtriert und ein Teil des Filtrats einem neuen Röhrchen zugesetzt und so fort. Überraschenderweise blieb eines Tages das Röhrchen des letzten Versuches klar (steril). In einem Kontrollröhrchen (ohne Zusetzung von Filtrat), das ebenfalls mit Bazillen beschickt worden war, vermehrten sich die Keime normal, die Bouillon trübte sich. Damit war für d'Herelle nachgewiesen, daß im Stuhl etwas herausfiltrierbar ist, das die Bazillen auflöst und das sich, wie aus der Verdünnungsreihe erschlossen werden konnte, vermehrt.

D'Herelle ermittelte, daß dieser Stoff serienweise fortgezüchtet werden konnte. Wurde in das Röhrchen, in dem das Wachstum ausgeblieben war, eine Aufschwemmung von frischen Shiga-Bazillen (von einer gewöhnlichen Agarkultur gewonnen) eingesät, so wurden diese Keime nach mehreren Stunden aufgelöst; das Röhrchen erschien völlig klar. Im einzelnen: D'Herelle versetzte eine frische Bouillon-Kultur von Bazillen mit einem Tropfen der gelösten Kultur. Nach 15 Stunden war diese ebenfalls gelöst. In der gleichen Weise setzte er wiederum einen Tropfen der gelösten Kultur einer neuen Aufschwemmung zu und so fort. Statt sich abzuschwächen, beschleunigte sich die lytische Wirksamkeit nach jeder Passage. Das heißt, die Auflösung beanspruchte um so weniger Zeit, je mehr Passagen vorangegangen waren, bis sich ein Mindestniveau einstellte, das sich nicht mehr veränderte. Diese serienweise Fortführung des lytischen Prinzips und dessen Vermehrung bei Auflösung der Bakterien wertete nun d'Herelle - der Twortschen Auffassung entgegengesetzt - als Nachweis dafür, daß es sich dabei um ein auf Kosten der Bakterien lebendes Wesen, um einen Parasiten des Bakteriums handele (d'Herelle 1922), so daß deren Studium das Studium „der Pathologie der Bakterien" sei (d'Herelle 1921:

665). Die Größe dieser „Ultramikrobe“, die er in einem seiner Aufsätze auch als „a living colloidal micell“ benennt (1928: 541), würde die eines Eiweißmoleküls nicht übertreffen (1921: 664).

Ein weiterer Versuch sollte diese These untermauern, ein Versuch, die bakterienauflösende Wirkung auf festen Nährböden sichtbar zu machen: D‘Herelle setzte einer Bouillon-Kultur von Ruhrbazillen eine kleine Menge einer gelösten Kultur zu (etwa 0,00001 cm^3). Daraufhin wurde sofort sowie nach ein-, zwei- und dreistündigem Bebrüten jeweils ein Tropfen davon auf einem Bazillenrasen (auf Schrägagarröhrchen) ausgestrichen. Die Variation der Kontaktzeit führte zu folgenden Resultaten: Im ersten Röhrchen (ohne Bebrütung) war der Agar mit einem normalen Bazillenrasen bedeckt, der zwei Löcher aufwies, also Stellen, an denen keinerlei Bakterienwachstum wahrzunehmen war. Das nach einstündiger Bebrütung beimpfte Röhrchen zeigte sechs Löcher, das nach zwei Stunden beimpfte wies nur noch eine Spur, das nach drei Stunden beimpfte wies überhaupt keine Kultur mehr auf. Überließ man ein Röhrchen, das Shiga-Bazillen und einige Tropfen einer gelösten Kultur enthielt, sich selbst, so trat nach der - Sterilität anzeigenden - Klärung einige Zeit später eine Sekundärtrübung ein, bewirkt von Shiga-Bazillen, die gegenüber der auflösenden Wirkung offenkundig resistent waren oder geworden waren. D‘Herelle wertete die Ergebnisse seiner Versuche als Bestätigung seiner Auffassung, daß sich das, was die Bakterien auflöst, vermehre und sichtbare Formen annehme. Aus den „Löchern“ schloß er, daß sich mit der Vermehrung Kolonien bildeten, und deshalb könne es sich nur um ein korpuskuläres Lebewesen handeln. Das lytische Agens, von dem er annahm, daß es nicht nur in Stühlen von Ruhrrekonvaleszenten vorkomme, sondern in der Natur weit verbreitet sei, nannte er zunächst „Bacteriophagum intestinale“, später „Protobios bacteriophague“ und verstand darunter eine ultramikroskopische (invisible), gegen Bazillen wirkende und die Poren eines Porzellanfilters passierende Mikrobe.

Die Gegner der d’Herelleschen Position - nach Hoder (1932: 4), Otto und Munter (1928: 410) und von Gutfeld (1925: 413) bildeten sie die Majorität der Forscher[21] - sahen im Phagen ein bakterielles Zerfallsprodukt. Und so wurde auch von einer großen Anzahl von Forschern mitgeteilt, daß sie aus Bakterien allein „Lysin“ hergestellt hätten: Gildemeister und Herzberg berichteten Mitte der 20er Jahre, sie hätten die „Spontanlysinbildung“ unter dem Einfluß variierter Kulturbedingungen untersucht (es wurden Nährböden, Temperatur und Zeit variiert), und die Untersuchungen hätten ergeben, daß die Bakteriophagen in einem bakteriophagensterilen Reaktionsraum entstanden seien, wobei die Spontanlysinbildung in erster Linie von der Temperatur regiert werde (1925). Von Rosenthal wurde behauptet (1926: 612), daß er aus phagenfreien Kulturen (Ruhr, Typhus, Coli u.a.) nach einigen Passagen zahlreiche Phagen erhalten

21 Doerr zufolge soll jedoch die Mehrheit der Phagenforscher unentschieden gewesen sein (1923: 909).

habe, so daß von einer spontanen Phagenentstehung ausgegangen werden müsse. Bordet und Ciuca, die für das d'Herellesche Phänomen eine Stoffwechselstörung des Bakteriums („viciation nutritive") verantwortlich machten, gaben an, daß sich nach wiederholten Injektionen normaler Colibakterien in die Bauchhöhle von mit Colikultur vorbehandelten Meerschweinchen ein übertragbares Lysin für den verwendeten Colistamm bilde, das mit dem Exsudat leicht gewonnen werden könne. Das heißt, sie beanspruchten, ein gegen Coli-Bazillen gerichtetes Lysin experimentell ohne Benutzung von Stuhlfiltraten aus jenem Peritonealexsudat gewonnen zu haben (1921). Von den Experimentatoren wurden dann diese oder jene Bedingungen kenntlich gemacht, wodurch normale Bakterien unter besondere, ihre Lebensverhältnisse in bestimmter Richtung beeinflussende Verhältnisse gebracht werden sollten, die die Lysinbildung ermöglichen oder begünstigen würden (Zusatz von Immunserum, schwacher Sublimatlösung, Leukozytenfermenten, bestimmten Giften o.a.), wobei solche Faktoren auch Gegenstand von Auseinandersetzungen waren (siehe Otto 1923: 255).

Forscher, die von einer endogenen Virusbildung überzeugt waren, stützten sich vor allem auf Konzepte biochemischer Art (Fermentlehre, Katalysatortheorie, Lehre vom Eiweiß u.dgl.) und verstanden das lytische Element als Enzym, das das Bakterium hervorbringt, welches damit seine eigene Zerstörung bewirkt, wobei man sich, so Hoder (1932: 13), eine Analogie zu Sekretionsvorgängen bei Hefearten zunutze machen und auf die autolytische Enzymwirkung bei Hefekulturen (siehe Preisz 1925: 90) bzw. die lytische Fähigkeit mancher Pilze (Selbstvergiftung, -verdauung) verweisen konnte. Von einigen Forschern wurde der Phage als ein den Stoffwechsel veränderndes bakterielles Toxin vorgestellt, das durch die erkrankten Bakterien regeneriert werde (u.a. Doerr 1922). Für Kabéshima (1920) handelte es sich dabei nur um ein normales, unbelebtes Bakterienferment, das durch Autolyse frei werde. Er vermutete, daß die Bakterienauflösung durch Leukozyten bewirkt werde. Kuttner (1921a: 1921b) berichtete, daß er ein bakterienauflösendes Filtrat aus Leukozyten, aus Schleimhautzellen des Darms und aus Leberzellen von Meerschweinchen gewonnen habe, das eine auflösende Wirkung auf Typhus- und Ruhrkeime (Shigabazillen) ausübe. Nach Proca (1926: 125, 153) gehörte das Lysin zu den Endotoxinen oder intrazellulären Fermenten. Von Gruber und von Angerer sahen im „Lysin" Verdauungsfermente, die bereits in den normalen Bakterien vorhanden seien, die nur normalerweise nicht wirksam würden (von Gruber 1923: 204 f.; von Angerer 1923: 205 f.). Von Gruber erinnerte dabei an die Selbstverdauung des Hefepreßsaftes durch die Endotryptase und das rasche Zerfließen der Hefe unter Einwirkung kleiner Mengen von Benzol, Äther u.a. Hier konnte auf Beobachtungen Ehrenbergs in bezug auf Eiweißenzyme verwiesen werden (1922: 432). Ehrenberg konnte bei seinen Versuchen den Eiweißfermenten künstlich einen gewissen Grad von Spezifität „anzüchten" und fortführen, wobei sich Filtrierung als begünstigend für die Fermentbildung erwiesen hatte. Aufgrund dessen bestimmten Otto und Munter die „biologische

Natur des bakteriophagen Lysins ... auf Grund seines chemisch-physikalischen Verhaltens als eine hochmolekulare Lösung von Bakterieneiweiß ..., dessen Eigenschaften ... sich durch Gesetze erklären lassen, wie sie die kolloidalen Lösungen beherrschen ...“ (1928: 400). Die Bakterienauflösung sollte durch einen Zerfall der lebenden Bakterien in unbelebte, fermentativ wirksame Eiweißteilchen eingeleitet und unterhalten werden (Otto/Munter 1923: 403); die bakterienauflösenden Stoffe bestimmten Otto und Munter als die „kleinste(n) mit fermentativen Eigenschaften ausgestattete(n) Bakterieneiweißteilchen“ (1928: 410 ff.). Bail (1925), der der Vorstellung zuneigte, daß der Bakteriophage ein Teil der generativen Substanz des Bakterienleibes sei, dachte an freigewordene Splitter von Zellen (im besonderen von Chromosomen): Durch die Schutzkräfte des Körpers finde ein Abbau der Bazillen statt, wobei diese gewisse Eigenschaften verlören, sich teilweise auch bis zur „Splittergröße“ verkleinerten, so daß sie bakteriendichte Filter passieren könnten. Brächte man solche, wahrscheinlich noch lebensfähige Splitter mit normalen Bazillen zusammen, so entzögen sie diesen die beim Abbau verlorenen Substanzen und machten diese Bazillen wieder zu Splittern.

Als weiteren Vertreter eines enzymtheoretisch untermauerten Verständnisses der Phagenreproduktion ist Northrop zu nennen, der sich in den 20er Jahren mit kinetischen Enzymuntersuchungen befaßt hatte, in einem Zeitraum, in dem erst die Eiweißnatur der Enzyme nachgewiesen worden war.[22] Zur Isolation und Reinigung von Enzymen arbeitete Northrop mit Methoden und Verfahren, die sich zuvor schon bei der chemischen Isolation von Enzymen bewährt hatten (wie zum Beispiel Kristallisation und Salzfraktionierung). Die Untersuchungen brachten kristalline Produkte hervor, die jedoch keinerlei enzymatische Aktivität zeigten. Es wurde aufgedeckt, daß diese Produkte Vorläufer (Präkursoren) von Proteinen mit solcher Aktivität waren, und es konnten deren autokatalytische Eigenschaften nachgewiesen werden.[23] Für Northrop lieferten autokatalytische Prozesse einen geeigneten Ausgangspunkt für die Interpretation biologischer Erscheinungen wie der Proteinsynthese und der Vermehrung im Rahmen der Biochemie und Physiologie. Und ähnlich wie aktive Enzyme über Autokatalyse gebildet werden, stellte sich Northrop auch die Bildung von Phagen vor (Northrop 1937; siehe Olby 1974: 149 f.), die für ihn und seine Mitarbeiter kein lebender und komplexer Organismus sein konnten (Krueger/Northrop 1931; Krueger/Scribner 1939; Hinweis aus: van Helvoort 1994b: 108). Gemäß diesem Konzept entwickelt sich der Phage aus einem Präkursor, der bereits im Bakterium präsent

22 Sumner (1926) war es erstmals gelungen, das den Harnstoff spaltende Enzym Urease zu isolieren, kristallin darzustellen und als Protein zu identifizieren. Erst in den frühen 30er Jahren folgte ein entsprechender Nachweis auch für kristallines Pepsin und Trypsin durch Northrop. Die Kristallisation der proteolytischen Enzyme Pepsin, Trypsin und anderer Proteasen wurde weithin als bedeutender Fortschritt bei der Untersuchung biochemischer Prozesse geschätzt. Denn in den 30er Jahren hatte man sich noch keine klaren Vorstellungen zur Proteinbildung im allgemeinen und zur Bildung von Enzymen im besonderen machen können. Eine Erklärungsmöglichkeit war, daß die proteolytischen Enzyme, die in den Abbau von Proteinen involviert waren, auch eine Rolle bei deren Synthese spielten.

23 Das heißt, bei einigen Enzymen trat die Umbildung des Präkursors im Enzym unter dem Einfluß des aktiven Enzyms ein, was den Schluß erlaubte, daß die Bildung dieser Enzyme ein autokatalytischer Vorgang ist.

ist, in einer Reaktion analog zur Umwandlung von Pepsinogen und Trysinogen in die betreffenden Enzyme in vitro (siehe Krueger 1937: 379).[24] Daß ruhende Bakterienzellen gewissermaßen Vorstufen von Phagen produzieren, die sich in Gegenwart von aktiven Phagen in solche umwandeln, hielt Doerr (1938: 65) wohl für eine „recht zweifelhafte Hypothese“. Doch auch wenn man sich ihr nicht anschließe, müsse man die Bedeutung der experimentellen Ergebnisse, „falls sie einer sorgfältigen Nachprüfung standhalten sollten, anerkennen; sie sprechen jedenfalls dagegen, daß die Phagen exogene Parasiten der Bakterien sein können.“ Es wurden entsprechende Untersuchungen angestellt, um den Phagen in reiner Form zu isolieren und die Existenz von Phagenpräkursoren nachzuweisen. Ergebnisse von Untersuchungen, wofür ein Staphylokokkenstamm verwendet worden war, dienten zur Begründung des Urteils, daß in Staphylokokken, wenn sie sich vermehrten, ein Phagen-Vorstadium entstehe, das sich, mit Phagen in Kontakt gebracht, selbst in Phagen umsetze.[25] Die Phagenbildung wurde an einem raschen Anstieg des Phagentiters im Vorläufer-Phagen-Gemisch ausgemacht. Daß sich Northrop dem Phagen zuwandte, ergab sich daraus, daß sich ihm das Bakterienvirus als Prototyp für die Untersuchung der Proteinsynthese darbot, zumal er sich hierbei auf Forscher wie Twort, Gratia, Bordet und andere stützen konnte, die Phagen für von Bakterien hervorgebrachte Enzyme gehalten hatten.[26]

In die Untersuchungen des bakterienauflösenden Phänomens wurden von einer Reihe von Forschern schon bald Beobachtungen von Variabilitätserscheinungen bei Bakterien einbezogen[27], der Vorstellung folgend, daß bakterielle Eigenschaften durch die Phagenwirkung zustande kämen, Eigenschaften, die über mehrere Generationen hinweg erhalten blieben, so daß es auch zulässig zu sein schien, „von einer Vererbung der Eigenschaften zu sprechen und eine genotypische Änderung des Bakteriums durch den betreffenden Phagen anzunehmen“ (Hoder 1932:

24 Die Umsetzung in Phagen könnte, so Krueger (ebenda), entweder auf einer hydrolytischen Eiweißspaltung beruhen oder als letzte Phase einer Synthese gelten, bei der die Vollphagen als Katalysator wirken würden. Diese Aussagen stützten sich vor allem auf Untersuchungen, mit denen die Isolation von Staphylokokkenphagen in Form eines Nukleoproteins gelang, so daß man auch ihrem Präkursor Eiweißcharakter zuschreiben konnte.

25 Die Theorie von der Existenz eines Phagenvorläufers stützten sich jedoch nur auf Arbeiten mit ein und demselben Staphylokokkenstamm und einem zugehörigen Phagen. Es gab keine Versuche, Vorläuferstadien bei anderen Phagenarten nachzuweisen.

26 „The multiplication of bacteriophage during bacteriophagy, combined with the supposed non- living nature of bacteriophage, constitued an interesting issue for Northrop“ (van Helvoort 1994b: 106).

27 Die erste detaillierte Beobachtung der Variabilität habe sich, wie Fleck ausführt, auf das sogenannte bact.coli mutabile bezogen. Die Beobachter (Neisser und Mansini 1906) hätten hier dogmawidrig Kulturen sowohl nach 24 Stunden als auch nach einigen Jahren untersucht. Diese Beobachtung werde heute nicht als „ ‚klassische‘ ... Variabilität aufgefaßt, sondern als Bakteriophagenwirkung“ (<1934> 1980: 122 f.). Sicherlich war die Möglichkeit, ein bakterienauflösendes und -veränderndes Agens und dessen Verhältnis zu bestimmten chemi-schen und physikalischen Stoffen zu bemerken, mit Veränderungen in der Art der Anlegung und Kultivierung bestimmter Bakterienstämme und mit dem Einsatz bestimmter chemischer und physikalischer Kräfte entstanden. Eine wesentliche Bedeutung kam der Gewinnung von Reinkulturen von Schmierplatten zu (zunächst erhielt man ja bei Abstrichen Misch- bzw. Schmierkulturen), die man zum Beispiel zur Virulenzprüfung verdächtiger Keime benötigte. Bei entsprechender Dauer ihrer Lagerung konnten sich Variabilitäten der Bakterien einstellen, die auf Schmierplatten weniger sichtbar sind.

10). Daß Phagen eine Veränderung von bakteriellen Merkmalen und die Entstehung neuer Typen bewirken sollten, mußte im Widerspruch zur seinerzeit vorherrschenden Lehrmeinung der Bakteriologen behauptet werden, die an einem starren Schema von Bakteriengruppen festhielten.[28] Daß sich neue (lysinresistente) Bakterienstämme (sekundäre Kulturen) mit anderen morphologischen Eigenschaften, mit anderem Gärungsvermögen, fermentativem Verhalten usw. im Vollzug der Versuche herausbilden konnten, daß infolge der Lysinwirkung Bakterien verschwanden und wiederkehrten, so wie zum Beispiel Colibazillen bei Beginn von Ruhr, Cholera usw. verschwinden und mit der Rekonvaleszenz wiedererscheinen, „störte“ die bakteriologische Praxis, die darauf abzielte, einen wohldefinierten Mikroorganismus aus pathogenem Material (zum Beispiel Eiter) herauszulösen sowie Menge und Verteilung der Bakterien zur Deutung von Krankheitserscheinungen nachzuweisen.[29] Weil es den Bakteriologen vornehmlich darum ging, Bakterien als Erreger zu identifizieren - wofür die Stabilitität der morphologischen Merkmale unberührt vom experimentellen Zugriff zu den Kulturen unterstellt werden mußte - , interessierten sie sich kaum für Variabilitätserscheinungen. Befunde, die auf solche Phänomene hinzuweisen schienen, wurden deshalb häufig der Wirkung technischer Fehler zugeschrieben.[30]

Bordet und Ciuca (1920) gingen davon aus, daß die Bakteriophagen-Reproduktion durch leukozitäre Elemente angestoßen werde (daß die Leukozyten die Bakterienauflösung verursachen könnten, wurde - wie weiter oben bereits erwähnt - auch von Kabéshima 1920 vermutet). Um sich das Fortwirken dieses Anstoßes zu erklären, nahmen sie das Vererbungskonzept zu Hilfe: Es würden sich unter dem Einfluß eines von (zum Beispiel im Ruhrstuhl massenhaft vorkommenden) Leukozyten ausgehenden Reizes Varianten in den das lytische Agens enthaltenden Kolonieformen bilden. Unter dem schädigenden Einfluß der Zellen sollten Varianten der Ruhrbazillen auftreten, die eine Autolyse fördernde Substanz enthielten. Die autolysierenden Varianten sollten diese Eigenschaft vererben können. Wenn die Bazillen absterben, würde das autolytische Ferment freigesetzt, das normale Ruhrbazillen befallen könnte, die dadurch ebenfalls die Neigung zur Autolyse gewönnen. Gildemeister (1917) ermittelte, daß sich auf Stuhlausstrichplatten (u.a. Ruhr- und Colibazillen) in einer Anzahl von Fällen eine bei den

28 Es scheiterte „an dem Widerstand der Natur ..., die keine Schematisierung duldet“ (Hoder 1932: 115).

29 Auch konnte die vom lytischen Prinzip erhoffte „Selbstheilung“ - die therapeutische Wirksamkeit des die Bakterien auflösenden Parasiten im Hinblick auf bakterielle Infektionen - nicht so ohne weiteres mit der Vorstellung einer kausalen Therapie von Infektionskrankheiten durch Isolation, Identifikation und Charakterisierung eines Erregers vereinbar sein. Die Erwartung vieler Mediziner, daß Phagen für eine gezielte Therapie gegen einige Infektionskrankheiten erfolgreich eingesetzt werden könnten, hatte sich dann aber später nicht erfüllt.

30 Im „klassische(n) Zeitalter Pasteur-Koch ... bildete sich“, so Fleck, „ein starrer bakteriologischer Denkstil: da man nur eine streng orthodoxe Methode anerkannte, erhielt man sehr eng-gleichmäßige Befunde. So wurde zum Beispiel nur ein je 24-Stunden-Umimpfen der Kulturen allgemein verwendet, ganz frische, etwa 2-3 Stunden alte Kulturen und sehr alte (etwa 6 Monate alte) hielt man für nicht untersuchungswürdig. Deshalb entgingen der Aufmerksamkeit alle sekundären Veränderungen der Kulturen, die den Ausgangspunkt der Variabilitätslehre im neuen Stile bilden“ (Fleck, a.a.O., 122).

verschiedenen Bakterienarten in ihren Hauptmerkmalen übereinstimmende Gruppe von eigenartig unregelmäßig gestalteten Kolonien bildeten. In diesen Kolonien zeigte sich ein mehr oder weniger eingeschränktes Wachstum des Bazillus. Einzelne Formen dieser Gruppe schlugen bei der Weiterzucht ständig ineinander um, und die „beständig umschlagende(n) Sippen" spalteten Normalformen ab (ebenda, 54). Aus Bakterienaufschwemmungen, denen Gildemeister ein bakteriophages „Lysin" (wie er diese Erscheinung nannte) zugeführt hatte, nahm er Abimpfungen vor, und er erhielt gleiche Formen von Kolonien (ebenda, 56). Er nannte sie „Flatterformen", womit er später den Anspruch verband, daß er schon vor d'Herelle entdeckt habe, daß das lytische Agens Kolonieformen bilde (1923: 181). Nachdem ihm die Arbeiten von d'Herelle bekanntgeworden waren, nahm er an, daß die Bakteriophagie in das Gebiet der Variabilitätserscheinungen gehöre (ebenda).

Die Untersuchungen der bakterienauflösenden Phagenwirkung, deren Nachweis, so Hoder „eine beträchtliche Komplikation der Bakteriologie und ... ein endgültiges Durchbrechen ihrer allzu starren Systematik" bedeutete, „die dank der Mutationsforschung ohnehin ... ins Wanken gekommen ist und bedenkliche Lücken aufweist" (1932: 100 f.), führten nicht sogleich zu einer einhellig akzeptierten neuen Theorie, mit der sich die Krisensituation hätte beenden lassen. Daß sich sowohl das „d'Herellesche Phänomen" (Aufhellung der Bouillonkulturen ohne sichtbaren Rückstand) als auch das „Twortsche Phänomen" (ein glasiges Material, das bei der Auflösung von auf Agar ausgestrichenen Kokkenkolonien entstand) auf den „gleichen Natursachverhalt" beziehen würde, wurde u.a. von Gratia behauptet (Gratia/Jaumin 1921: 880); er konnte das eine Phänomen in das andere überführen (dies im Widerspruch zu d'Herelle, der zunächst der Meinung gewesen war, daß das von ihm entdeckte Phänomen mit dem Twortschen Phänomen nicht identisch sei).[31] Dies bewirkte aber keinesfalls eine Einebnung des Grabens zwischen den Sichtweisen beider Entdecker. Vielmehr entfaltete sich in der Folgezeit eine Kontroverse zwischen Befürwortern der Twortschen und Anhängern der d'Herelleschen Auffassung, die mit empirischen Fortschritten der Phagenforschung immer wieder erneuert werden sollte. „Die witzlose Polemik, die sich um das Twort-d'Herellesche Phänomen drehte", so Anderson rück-

31 In den frühen 20er Jahren hatte er zur Benennung des Twortschen Phänomens den Ausdruck „bacterioclasis" vorgeschlagen und darunter Bruchstücke verstanden, winzige Granula, die sich mit Giemsa rötlich färben ließen, wohingegen das, was er entdeckt hatte, „bacteriophagis" genannt werden sollte, weil es sich um etwas anderes handelte. So sei die Lyse von einer Ausdehnung, die kein Residuum übrig ließe, die Erscheinung dehne sich ja auf die ganze Kultur aus, wohingegen es sich bei dem von ihm entdeckten Phänomen um kreisförmige, stabile Parzellen auf der Kultur handele (1923). Diese Auffassung wurde u.a. von Gildemeister (1923: 182) zurückgewiesen. Die von d'Herelle erhobenen Einwände gegen die Identität seiner Entdeckung mit dem Twortschen Phänomen hielt er für nicht stichhaltig; das Phänomen sollte daher nach Twort und d'Herelle benannt werden. In einem einige Jahre später erschienenen Aufsatz von Lisch (1925) heißt es jedoch, daß sich bei verschiedenen Stämmen des Bac. pyocyaneus zwei voneinander unterscheidbare Erscheinungen zeigten, die dem Twortschen und d'Herelleschen Phänomen entsprächen. Ein Übergang der beiden Phänomene ineinander habe niemals beobachtet werden können. Es erwecke den Anschein, als ob es sich bei der einen Erscheinung um Lösung der älteren Individuen, bei der anderen um Hemmung des Wachstums bzw. der Teilung handele.

blickend (<1969> 1972: 72), dauerte mehrere Jahrzehnte und wurde erst mit der molekulargenetischen Phagenforschung gegenstandslos. Die erzielten Ergebnisse waren nicht derart, daß sie eindeutig für oder gegen die belebte Natur des Phagen gesprochen hätten, so daß „vielen Beurteilungen über die Natur des Bakteriophagen Subjektives anhaftet", wie Gildemeister und Herzberg Mitte der 20er Jahre feststellen mußten (1925: 403). Auch daß man die Bakteriophagenwirkung gewissermaßen mit den Augen verfolgen konnte - sie ließ sich als Hemmung der Trübung in Bouillonkulturen bzw. Aufhellung der schon getrübten Bouillon und als Bildung wachtumsfreier Stellen in Bakterienrasen auf Agarplatten ausmachen -, trug nicht zu einem allgemein akzeptierten Verständnis bei. „Weder die eine noch die andere Art des Sichtbarwerdens der Bakteriophagenwirkung ist restlos geeignet", so Hoder Mitte der 20er Jahre, „zur Bakteriophagenbestimmung zu dienen" (1925: 424). Jede Seite konnte experimentell gestützte Gründe für die Vertretung ihrer Position benennen, so daß es bei der Entscheidung für oder gegen die Lebewesen-Theorie „letzten Endes auf den Standpunkt des Autors ankommt, wie er seine Resultate auswertet", wie von Gutfeld 1925 urteilt (1925: 427). Genauso erfolgte die Bewertung der These, daß Bakteriophagen spontan in Reinkulturen auftreten könnten, „von den verschiedenen Autoren je nach ihrer Einstellung zu der Virustheorie d'Herelles..." (Gildemeister/Herzberg (1925: 406). Doerr (1922: 1538) schildert die Lage so: „ ...zwischen einem nur für Bakterien pathogenen, mikroskopisch nicht sichtbaren, nur innerhalb von lebenden Bakterienzellen vermehrungsfähigen Ultramikroben und einem nur für lebende (wachsende) Bakterien toxischen, unbelebten, kolloidal gelösten Stoff, der von den durch ihn beeinflußten Bakterien in ungeheurem Maßstäbe reproduziert wird, besteht de facto eine solche Summe von Beziehungen, daß sich daraus die Möglichkeit ergeben muß, viele Beobachtungen und Versuchsresultate ebensowohl in dem einen wie im anderen Sinne zu interpretieren."

Dem Verständnis des Virus als eines Parasiten kam zugute, daß sich das filtrierbare Agens nur auf Kosten lebender Bakterien vermehrte. Weil sich die als parasitär behauptete Wirkung auf mehrere Bakterienarten ausdehnen konnte, war es naheliegend anzunehmen, daß dafür wahrscheinlich Anpassung notwendig sei. Nach Bruynoghe (1921) mußte die Virulenz der einzelnen Phagenstämme als verschieden und Passagen als Möglichkeit für die Steigerung der Virulenz angesehen werden. Zu einer gegebenen Zeit, so Hoder (1932: 10), werde nur eine Art oder Gruppe angegriffen. In diesem Falle sei die Intensität, mit der die einzelnen Individuen der Gruppe angegriffen würden, nicht für alle gleich.

Die Entstehung von keimfreien Stellen im Bakterienrasen, nachdem ein Tropfen Bakterienaufschwemmung, der eine geringe Virusmenge zugefügt worden ist, auf Agar gebracht wird, ließ sich als Kolonienbildung des Virus verstehen, zustandegekommen durch Phagenvermehrung. Man konnte davon ausgehen, daß sich der Phage hier auf Kosten der gleichzeitig mitüberimpften Bakterien entwickelt. Die Bildung der eigentümlichen Löcher, die aufkamen, wenn man

entsprechend verdünnte, mit Bakterien versetzte Lysin-Lösungen auf der Oberfläche erstarrter Nährböden ausstrich (gleich „Kolonien“ der Bakteriophagen), stützten das Argument, daß sie sich nur dadurch bilden könnten, daß Keime an diesen Stellen liegen blieben, die dann durch Infektion der umgebenden Bakterien die Möglichkeit der Vermehrung fänden. Die Möglichkeit, daß die sterilen Flecke, statt Kolonien anzuzeigen, dadurch entstünden, daß sich an den betreffenden Stellen lebensschwache und deshalb nicht entwicklungsfähige Bakterien befunden hätten, sah d‘Herelle durch einen seiner Versuche als experimentell widerlegt an.[32]

Es ließ sich zeigen, daß sich bei einer serienweisen Fortzüchtung von Bakterienkulturen bestimmte Eigenschaften von zu verschiedenen Zeiten gewonnenen Phagen gegenüber bestimmten oder auch verschiedenen Bakterienstämmen erhalten, so wie sich über Generationsfolgen hinweg bestimmte Artmerkmale erhalten bzw. Eigenschaften vererbt werden. D‘Herelle und seine Anhänger sahen aufgrund ihrer Arbeiten eine Agarpassage bzw. Passage in vivo als etwas Analoges zu einer Generation von Exemplaren einer tierischen Art. In vitro wurde nur eine schnellere Generationsfolge angestrebt (durch Steigerung der Virulenz).

Es wurde darauf verwiesen, daß der Phage durch Chloroform und Glyzerin zerstört werden kann, durch Substanzen also, die besonders lebende Elemente anzugreifen vermögen (andere Forscher sprachen wiederum allen Viren Glyzerinresistenz zu; siehe Gildemeister 1939b: 103). Phagen erwiesen sich auch gegen Chinin als sehr wenig widerstandsfähig. Es ließ sich zeigen, daß neutrale Chininsalze in 1-prozentiger Konzentration der Lösung das bakterienauflösende Agens in einigen Stunden (in höherer, 3-prozentiger Konzentration sogar schon in 30 Minuten) unwirksam machen kann. Dies wurde als Beweis gewertet, daß das lytische Prinzip ein Mikroorganismus sein muß, da das Chinin wohl für Bakterien und Protozoen giftig ist, auf Diastasen und auf Toxine dagegen keinen schädigenden Einfluß ausübt (siehe Doerr 1922: 1537).

Es konnten Belege dafür ins Feld geführt werden, daß sich der Phage an gewisse Bedingungen „gewöhnen“ ließ, unter denen er ursprünglich nicht in der Lage gewesen war, seine lytische Wirkung zu entfalten. Beispielsweise war es Prausnitz gelungen, Phagen durch Gewöhnung gegen die neutralisierende Wirkung ihres Antiserums unempfindlich zu machen, das heißt, antiserumfeste „Lysine“ herzustellen (1923: 187). Es wurde von einer Resistenzsteigerung des

32 Dieser Versuch läßt sich wie folgt beschreiben: Gibt man in mehrere Bouillonröhrchen steigende Bakterienmengen und eine gleichbleibende Dosis Bakteriophagenaufschwemmung und bringt nach Umschütteln aus jedem Röhrchen die gleiche Menge auf Agar, so ist die Zahl der entstehenden Flecke aus jedem Röhrchen die gleiche. Werden hingegen gleichen Bakterienmengen steigende Phagenmengen zugesetzt, so geht die Zahl der Flecke der benutzten Phagenmenge parallel. Käme jeder Fleck dadurch zustande, daß sich an ihr eine besonders lebensschwache Bakterienzelle befand, so müßte bei der ersten Versuchsanordnung die Zahl der keimfreien Stellen der verwendeten Bakterienmenge entsprechen, bei der zweiten Anordnung überall die gleiche Stellenanzahl entstehen. Der Versuch ergab aber gerade das Gegenteil: Daraus folgerte d‘Herelle, daß die Bakterienaufschwemmung das Element enthält, das die sterilen Stellen hervorbringt und daß das aktive Element ein Parasit der Bakterien, eine Ultramikrobe ist.

Phagen gegenüber der Wirkung von Antiseptika bei ihrer Züchtung in Kulturen berichtet (Prausnitz 1922). Janzen und Wolff (1922) teilten mit, daß sich die von ihnen zu verschiedenen Zeiten gewonnenen Phagen an Antiseptika gewöhnen ließen (Erzielung von „Giftfestigkeit“). Asheshov gab bekannt, daß er erreicht habe, einen Phagen daran zu gewöhnen, seine Wirkung auch in sauerem Medium zu entfalten, wozu er ursprünglich nicht in der Lage gewesen sei (1925: 643 f.). Und bei geeigneten Züchtungsbedingungen konnte der Phage allmählich unempfänglich gemacht werden für bestimmte Einflüsse oder eine teilweise verlorengegangene (bakterienauflösende) Wirkung wiedererlangen. Solche Eigenschaften kannte man nur von belebten Wesen (siehe von Gutfeld 1925: 426).

Beim Vergleich dieser Gründe für die Akzeptierung der d‘Herelleschen Position fällt auf, daß es solche sind, die bei aller Verschiedenheit in einem miteinander vergleichbar sind: Sie sind mit dem Verständnis des Phagen als eines Lebewesens vereinbar, mit dem Verständnis allerdings, das man seinerzeit vom Leben hatte. „Es ist unmöglich“, so von Gutfeld (ebenda), „den Begriff ‚Leben‘ zu charakterisieren. Wir bezeichnen ein Etwas als lebend, wenn es diejenigen Eigenschaften aufweist, die nach unserer Erfahrung solchen Wesen zukommt, die wir als lebendig anzusehen pflegen. Wenn diese groß genug sind, hat es keine Schwierigkeiten. Die Möglichkeit besteht aber auch für Wesen unterhalb der Sichtbarkeitsgrenze. Allerdings genügt hierzu nicht die Beobachtung allein ... Man muß vielmehr die Eigenschaften des betreffenden Wesens untersuchen.“ Den „Erfahrungen“, die man gemeinhin zu Eigenschaften von Lebensformen hatte, kam der Nachweis der Adaptionsfähigkeit der Phagen an gewisse Einflußfaktoren (Assimilation, „Gewöhnung“) entgegen, ebenso die Feststellung besonderer Merkmale unabhängig von der Bakterienart, auf deren Kosten sich die Phagen vermehren bzw. der Beibehaltung spezifischer Eigenschaften von Phagen gegenüber verschiedenen Stämmen, die an Vererbbarkeit denken ließ.

Aber es gab auch plausible Gründe für die Annahme, daß es sich bei dem Phänomen um ein bakterielles Zerfallsprodukt handele. Dafür sprach insbesondere die Abhängigkeit des Bakteriophagen vom Stoffwechsel der Bakterien, die sich, wie etliche Forscher meinten, kaum mit der Existenz einer Mikrobe vereinbaren ließ (siehe Doerr 1922: 1489 f. und 1537 f.; 1923: 909 ff.).[33]

---

33 Dieses Argument ließ sich auch verwenden, um Viren jeglicher Art Lebendigkeit abzusprechen. Um es zurückzuweisen, wurde von Anhängern der Lebewesen-Theorie u.a. erwogen, daß es sich bei den filtrierbaren Viren um einen Fall rückläufiger Evolution handeln könnte, hervorgegangen aus einem Prozeß, in dem ein Organismus einiger Funktionen verlustig gegangen - und kleiner und einfacher geworden - ist, was die Abhängigkeit des Virus von lebenden Zellen erklären würde. Diese Annahme ist als Laidlaw-Green-Hypothese bekannt geworden. Sie besagt, daß sich filtrierbare Viren deshalb nicht autonom vermehren könnten, weil sie gewisse Stoffwechselfunktionen verloren hätten, so daß sie auf bestimmte, von Wirtszellen erhältliche Wachstumsstoffe angewiesen seien (Green 1935; Laidlaw 1938).

Bordet, der das Phänomen mit dem Ausdruck „transmissible Autolyse" versehen hatte, und Ciuca (1920; 1921: 748 und 754; siehe auch Bordet 1924: 969; von Gutfeld 1925: 428) hatten eine geringe Lysinmenge mit einer großen Bazillenmenge zusammengebracht und festgestellt, daß sich das Lysin unter diesen Bedingungen nicht regenerierte. Sie werteten dies als Beleg dafür, daß das übertragbare lytische Prinzip nicht organisiert, also kein Lebewesen ist, sondern nur ein lebloses Ferment, da trotz bester Ernährung keine Vermehrung eingetreten war. Es liege, so Bordet und Ciuca (ebenda), nichts anderes als eine Bakterienvariation vor - das Produkt einer Stoffwechselstörung der Bakterien. Diese Sichtweise wurde auch durch Verweis auf Mitteilungen darüber plausibel gemacht, daß eine lytische Wirkung nach Schädigung von Bakterien (beispielsweise von Colibazillen) habe erzielt werden können.

Es war auch bekannt, daß sich gewisse inaktivierte Fermente aktivieren lassen. Diese Einsicht ließ sich durchaus darauf beziehen, daß in den Kulturen, die mit erhitzten Phagen angesetzt waren, nach anfangs negativem Befund später doch wieder Lysinbildung auftrat (siehe Otto/Munter 1928: 400). Beobachtungen zur Entstehung derartiger Fermente aus Bakterieneiweiß lieferten nach Otto plausible Gründe für die Annahme, daß die bakterienauflösende Erscheinung aus Bakterien allein hervorgehe (1923: 257).

Berichtet wurde auch von großer Widerstandsfähigkeit der „Lysine" gegenüber Lebewesen abtötenden höheren Temperaturen (hingegen verloren d'Herelle zufolge die bakterienauflösenden Stoffe bei einer einstündigen Erhitzung auf 60° Celsius ihre biologische Wirksamkeit) sowie davon, daß eine Ätherbehandlung, die ein belebtes Wesen nicht überstanden hätte, das bakterienauflösende Prinzip nicht habe zerstören können (siehe von Gutfeld 1925: 427 f.). Die Widerstandsfähigkeit gegen chemische Desinfektionsmittel sprach ebenso gegen die Position d'Herelles. Kabéshima schloß aus der Unwirksamkeit von Chloroform und Fluornatrium auf den Bakteriophagen, daß dieser kein belebtes Wesen, sondern ein Ferment sein müsse (1920: 471).

Wenn sich, wie d'Herelle annahm, Phagen in einem außerzellulären Medium vermehren könnten, so hätte man bei ihnen, wie eingewandt wurde, Atmungsprozesse feststellen müssen. Bronfenbrenner (1926) und andere Experimentatoren hatten sich auch um deren Nachweis bemüht, wofür ein speziell konstruierter Mikrorespirator eingesetzt worden war, der sogar äußerst schwache Mengen an Kohlensäure zu registrieren gestattete. Aber selbst nach mehrtägigem Einsatz wurden im Filtrat keinerlei Spuren von CO ermittelt. Dieser Mißerfolg ließ sich allerdings seinerzeit noch mit Verweis auf Unzulänglichkeiten in der Gestaltung experimentiertechnischer Bedingungen erklären, so daß die Versuche, so Seiffert (1938: 7), in ihren Ergebnissen noch nicht als endgültig angesehen werden müßten. Es sei hinzugefügt, daß Breinl und Glowazky in durch Zentrifugieren gereinigtem Vaccinevirus eine Atmung nachgewiesen zu haben

glaubten, woraus sie folgerten, daß der Erreger der Vaccine ein Lebewesen sein müsse (1935: 1149). Wenngleich diese Befunde anderen Forschern nicht sicher zu sein schienen (Seiffert 1938: 7), nährten sie doch den Gedanken, daß eines Tages auch bei Phagen Atmungsvorgänge nachgewiesen werden könnten.

Werthemann fand, daß „intravenös injiziertes Lysin bei Meerschweinchen, Kaninchen und Fröschen aus der Zirkulation verschwindet nach den für kollodial gelöste Eiweißkörper ermittelten Gesetzen, aber nicht plötzlich ‚kritisch', wie sonst Ultramikroben" (1922: 255).

Zur Erforschung des Virus als eines tumorerzeugenden Agens

Die Auseinandersetzungen, die sich um das filtrierbare Virus sowie um das Phänomen der Bakterienauflösung drehten, schlugen sich in einer gewissen Hinsicht auch in der Krebsforschung nieder, nachdem eine Reihe von Forschern mitgeteilt hatte, daß sich bösartige Geschwülste von Hühnern, Ratten oder anderen Tieren mit zellfreier Substanz aus Tumormaterial, gewonnen mittels Filtrierung und anderer Verfahren, auf gesunde Tierkörper übertragen ließen: Daß die Impfung mit Filtraten aus Geschwulstsaft wiederum Geschwülste hervorrief - auch mit im luftleeren Raum über Schwefelsäure getrocknetem und pulverisiertem Tumorgewebe gelang die Erzeugung des Tumors, ebenso, wenn das Tumormaterial viele Wochen in Glyzerin aufbewahrt wurde -, legte es nahe, an Viren als Ursache für Tumorbildung zu denken. Allerdings gab es ganz unterschiedliche Auffassungen zur Natur des „Krebsvirus". Eine Reihe von Forschern sah in den angeblich zellfreien Tumorfiltraten ein endogen entstandenes und sich in der Folge autokatalytisch und intrazellulär vermehrendes Element, andere Forscher sahen in dem Agens einen exogenen Erreger. Ein Konzept, das die Entstehung von Geschwülsten auf virusartige Agenzien zurückführt, verpflichtete nicht dazu, diesen Prozeß als *exogene* Infektion aufzufassen. Auch Forscher, die das Konzept eines exogenen Erregers zellfrei übertragbarer Sarkome oder anderer Krebswucherungen ablehnten und stattdessen an eine Substanz dachten, die im Wirtsorganismus entsteht, glaubten an die Virusnatur krebshervorrufender Agenzien, wenngleich man die Frage, wie sich denn das Tumorvirus in einem Organismus bildet, noch nicht beantworten konnte (siehe u.a. Doerr 1938; Graffi 1940).[34] Die Zelle galt ihnen als der Ursprung des Virus, das aber durch zellfreie Filtrate übertragbar sei. Die Majorität der Krebsforscher freilich lehnte sowohl die eine wie die andere Variante des Virus-Konzeptes ab, und zwar

34 Es gab allerdings auch einzelne Forscher, die das Virus einem exogenen Erreger gleichsetzten und es deshalb ablehnten, ihm im Hinblick auf Krebs eine Rolle zuzubilligen. So waren beispielsweise für Murphy, der glaubte, aus Keimzellen von Hühnern filtrable Tumoren erzeugt zu haben, tumorerzeugende Agenzien etwas, das sich grundlegend von den Virusarten unterscheiden würde, weil Geschwülste endogen entstünden und der Wirksamkeit einer körpereigenen chemischen Substanz geschuldet seien (1935; Hinweis aus: Seiffert 1938: 9). Das Geflügeltumoren verursachende Agens verglich er mit dem transformierenden Prinzip der Pneumokokken. Diese beiden Gruppen von Agenzien nannte er „übertragbare Mutagene".

in der Überzeugung, daß alle Erscheinungen der Krebswucherung auf die Verbreitung von Krebszellen zurückgingen, daß das Krebsproblem ein Regulationsproblem zellulärer Vorgänge im Organismus sei. [35]

In einem gewissen Sinne wurde mit der Suche nach filtrierbaren Agenzien an jene Richtung in der Krebsforschung angeknüpft, in der die Bildung von malignen Tumoren als eine Infektionskrankheit betrachtet wurde, hervorgerufen von Parasiten, die es aufzuklären galt, verbunden mit der Vorstellung, daß Therapien entwickelt werden könnten, die sich gegen einen Erreger statt gegen die Geschwulstzellen wenden. Daß ein belebtes Agens die Krebskrankheit hervorrufen würde, wurde vor allem von Klinikern und Ärzten angenommen. Erwogen wurde, ob es bestimmte Würmer (Nematoden, siehe Fibiger 1921), Blastomyzeten (Roncali 1914; Pentimalli 1916)[36], Kakerlakenlarven, Milben (Saul; Hinweis aus: Teutschlaender 1927: 231; ohne Quellenangabe), Protozoen (van Calcar; Hinweis aus: Teutschlaender 1927: 225; ohne Quellenangabe), bestimmte Bakterienstämme (Blumenthal 1918; Reichert 1925) oder andere Organismen sein könnten, die Geschwülste hervorrufen. Und seit es eine Bakteriologie gab, wurde immer wieder versucht, spezifische Krebserreger nach Maßgabe der Kochschen Postulate nachzuweisen. Die Mitteilungen über angebliche Krebs- oder Sarkomerreger wurden mitunter mit dem Anspruch verknüpft, den alleinigen „Universalerreger" entdeckt zu haben.[37]

Die Idee, „zellfreien Krebssaft zu injizieren", um der Geschwulstbildung auf die Spur zu kom-

35 Eine spezielle Hypothese zur endogenen Krebsbildung wurde von O.Warburg (1926) aufgestellt. Krebs betrachtete er als Folge einer irreversiblen Schädigung der Zellatmung. Er untersuchte den Stoffwechsel von Tumorzellen im Vergleich zu den Normalzellen und fand dabei wesentliche Unterschiede. Während normale Zellen die zum Leben notwendigen Energien allein durch Atmung gewinnen, zeigt sich in malignen Zellen noch eine andere Kraftquelle ihres Bestehens, nämlich die Fähigkeit, sich auch bei vollständigem Abschluß von Sauerstoff am Leben zu erhalten, und zwar durch die Vergärung von Zucker zu Milchsäure. Krebszellen haben einen gesteigerten Zuckerverbrauch, so daß das Blut, das die Tumoren durchströmt hat, reicher an Milchsäure ist als das Blut, das in sie hineinfließt. Normale Gewebe gären nicht, weil ihre Atmung so groß ist, daß in der Zelle die Zuckervergärung zu Milchsäure unterdrückt wird. In allen wachsenden Zellen erzeugt die Atmung ein geordnetes Wachstum. Im Krebs aber verursacht Atmung *und* Gärung das ungeordnete bösartige Wachstum. Nur bei Sauerstoffmangel bilden auch normale Zellen aus Zucker Milchsäure. In den Tumorzellen aber ist die Atmung auch normalerweise nicht groß genug, die Zuckervergärung zu unterdrücken. Alle Gifte und Schädigungen, die künstlich normale Zellen in ihrer Atmung schädigen, verändern diese Zellen so, daß sie schließlich ihre Lebensenergie vorrangig von der Zuckervergärung bestreiten. Somit wäre das Krebsproblem letzten Endes ein Stoffwechselproblem.

36 Unter „Blastomyceten" werden einzellige Pilze verstanden, die sich durch Sprossung vermehren.

37 Als „the ultimate cause of cancer" bezeichnete Ochsner den 1919 von Nuzum entdeckten Streptokokkus. Dieser habe den Mikrokokkus regelmäßig aus menschlichen Brustkrebsen isolieren und durch wiederholte Injektionen von Reinkulturen bei Mäusen und einem Hunde Karzinom erzeugen können. Ochsner berichtete über ähnliche Erfolge mit demselben Mikrokokkus. 1921 gab Glover die Entdeckung eines Mikroorganismus an, der nicht nur aus Brust-, sondern auch aus Blasen-, Uterus-, Lippen-, Lebertumoren, sogar aus Lymphknoten Krebskranker und auch aus Mäusetumoren gezüchtet worden sein soll. Van Calcar sah in einem Protozoon die Krebsursache (Hinweise aus: Teutschlaender 1927: 225, 240 f.; ohne Quellenangaben). Nach Auffassung Teutschlaenders wurden hier oftmals Gewebsveränderungen ohne Rücksicht auf ihr histologisches Verhalten als Krebsbildung ausgegeben, ohne Nachweis, daß das angeblich krebserzeugende Agens nicht nur atypische Epithelwucherung, sondern auch klinisch und morphologisch nachweisbare Krebsbildung hervorzurufen vermöge (ebenda, 225 und 226).

men, wurde bereits 1902 von Lubarsch ausgesprochen (Hinweis aus: Teutschlaender 1927: 242; ohne Quellenangabe). Nach Lewin (1925: 456 f.) ist wohl Borrel (1909) der erste gewesen, der die ätiologische Bedeutung eines nicht sichtbaren Virus für die Frage der Geschwulstentstehung erörtert hat. Allerdings war er auf experimentellem Wege zu keinem positiven Resultat gekommen. Als frühesten Beweis der Virusnatur von Krebserkrankungen geben Wunderlich und Uckert (1984: 7) die Ellermann und Bang im Jahre 1908 gelungene zellfreie Übertragung einer Hühnerleukose an (siehe auch Ellermann 1918).[38]

Als besonders gewichtig für die weitere Entwicklung dieser Forschungsrichtung erwiesen sich Beobachtungen, die Rous im Jahre 1909 begonnen hatte. Er teilte mit, daß er bei seinen Versuchen darauf gestoßen sei, daß sich mit Filtraten das Hühnersarkom übertragen lasse (1911a; vollständiger Text wiedergegeben in: Lechevalier/Solotorovsky 1965: 198 f.). In seinen ersten Experimenten war noch gewöhnliches Filterpapier verwandt worden, und zwar in der Annahme, daß die dünne Papierschicht, die die Passage von roten Blutzellen und Lymphozyten gestattete, den Tumor zurückhalten würde, so daß sich ein harmloses Filtrat ergeben müßte, zumal andere Forscher, die Mäuse- und Hundetumoren beobachtet hatten, meinten, daß die angefallenen Filtrate steril gewesen seien. Aber Rous stellte fest, daß es zu einem Wachstum von Tumoren kam, wenn man von ihm für seine Versuche verwendeten Hühnern etwas vom wässrigen Filtrat einspritzte, wofür schon wenige Tropfen genügten. Auch als er nach einer Zentrifugation der Tumoraufschwemmung die über dem Bodensatz stehende klare Flüssigkeit zur Impfung verwandte, gelangte er zu diesem Ergebnis, das ihn zu weiteren Versuchen veranlaßte: Rous zerrieb der Brust von Hühnern entnommenes Tumormaterial mit Sand, versetzte es mit Ringerlösung und schüttelte es eine Zeitlang auf maschinellem Wege (20 Minuten). Der Sand und die Tumorstückchen wurden dann im Verlaufe von 5 Minuten (mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 2800 je Minute) auszentrifugiert. Der überstehenden Flüssigkeit wurde dann etwas mit der Pipette entnommen, das wiederum (bei 3000 Umdrehungen pro Minute) eine Viertelstunde lang zentrifugiert wurde. Den oberen Schichten wurde nun ausreichend Flüssigkeit für die Impfung entnommen und in eine der Hühnerbrustseiten eingespritzt (je 0,2 cm^3), während in die andere Seite ein kleines Stück Tumorgewebe injiziert wurde. Mit den Tumorstückchen gelangte Rous bei allen (92) Hühnern zu positiven Ergebnissen, während bei einigen Exemplaren (7) auch mit dem Filtrat eine Sarkomentwicklung erzielt werden konnte. In einem weiteren Experiment (siehe Rous 1911b) wurde die Flüssigkeit nach der Zentrifugation noch durch Berkefeldfilter geleitet. 9 Hühnern wurden 0,2 cm^3 des Filtrats in jede Brustseite, 22 Hühnern nur in eine Seite eingespritzt, während der anderen Seite ein wenig Tumorgewebe zugeführt wurde. Bei einem der 9 Hühner entwickelte sich auf jeder Seite allmählich ein Sarkom. Und bei

38 Diese Versuche hätten, so von Hansemann, „bewiesen ..., daß die Hühnerleukose eine Infektionskrankheit ... (und) eine übertragbare Krankheit ist“ (von Hansemann 1919: 472 f.).

5 von den 22 Hühnern, denen sowohl Filtrat als auch Tumorstückchen injiziert worden waren, zeigte sich ebenso eine Sarkomentwicklung auf jeder Brustseite, wobei sich der Prozeß an der mit Tumorgewebe injizierten Stelle besonders rasch vollzog.

Rous betrachtete die Ergebnisse seiner Versuche, die von der wissenschaftlichen Öffentlichkeit längere Zeit kaum beachtet wurden (siehe Studer/Chubin 1980; Hinweis aus: Fujimura 1996: 32), als Beleg dafür, daß sich nach Filtrierung einer Tumoremulsion und der Impfung des Filtrats in die Brustmuskulatur eines gesunden Huhnes an demselben einTumor von gleichem Typ erzeugen läßt. Rous konnte auf einige Charakteristika dieses Agens verweisen, die dem Verständnis entgegenkamen, daß es sich um eine lebende, aber extrem kleine Mikrobe handele: Dafür sprach u.a., daß die Sättigung mit Chloroform die Virulenz des Materials aufhob. Das Agens wurde überdies schon bei einer Temperatur von 55° Celsius in verhältnismäßig kurzer Zeit (15 Minuten) zerstört. Über die Natur des zellfreien Filtrats eines Hühnersarkoms, mit dem Sarkome an anderen Hühnern erzeugt werden konnten, war sich Rous allerdings noch nicht schlüssig. Ein Beweis für die Belebtheit des Agens lag nicht vor, dazu hätte man zeigen müssen, daß es sich außerhalb des Körpers züchten läßt. Rous sah aber auch keine triftigen Gründe für die Vermutung, daß das natürliche Auftreten von Hühnertumoren einer exogenen Infektion geschuldet sei.

Zu den Forschern, die sich, wenngleich das Kultivierungsproblem noch der Lösung harrte, zugute hielten, bei ihren Experimenten auf ein Krebsvirus gestoßen zu sein, gehörte u.a. Keysser, der sogar für sich in Anspruch nahm, im Ergebnis von Versuchen mit Mäusetumoren früher und unabhängig von Rous ermittelt zu haben, daß nicht Karzinomzellen, sondern ein filtrierbares Virus das geschwulstbedingende Agens sei (1913: 1665). Keysser war von der Frage ausgegangen, ob sich „experimentell an Mäusen infiltrierend wachsende Geschwülste...erzielen (lassen), die den menschlichen Tumoren als gleichwertig anzusehen sind“ (ebenda,1664). Um ein infiltratives Wachstum der Geschwülste zu erreichen, hielt er es jedoch für geboten, Impfungen in Organe vorzunehmen, statt die „bisher ausgeübte subkutane Uebertragung durch Transplantation von Gewebsstücken oder Injektion unverdünnten, zerstampften Tumorbreies“ fortzuführen. Infolge dieser Methode erschienen die subkutanen Geschwülste gleichsam als Fremdkörper in der Maus, denen keine Ähnlichkeit mit menschlichen Tumoren zukomme. Als für seine Versuche besonders geeignetes Organ betrachtete er das Auge, der Vorstellung gehorchend, „daß es möglicherweise vor allem Schutzstoffe des Blutes und der Säfte sind, die ein Angehen der Tumoren verhindern. Nun haben wir im Auge einen für sich abgeschlossenen Organismus, von dem wir wissen, daß sowohl in den Flüssigkeiten des Glaskörpers wie der Vorderkammer keine oder nur geringe Mengen von Schutzstoffen enthalten sind, daß die im Auge enthaltenen Eiweißstoffe zu den niederen und einfachen Eiweißarten gehören, denen eine Spezifität nicht zukommt“ (ebenda). Um ein Auge (oder ein anderes Organ) im angezeigten Sinne

zu verwenden, bedurfte es nach seiner Auffassung einer Methode, mit der den beabsichtigten experimentellen Effekt überlagernde grobe Verletzungen der Versuchstiere vermieden werden konnten, wie sie bei der Transplantation von Gewebestücken oder Injektion mit unverdünntem Geschwulstbrei hingenommen werden mußten. Er führte deshalb die Impfung mit möglichst dünnen Aufschwemmungen aus subkutanen Mäusegeschwülsten durch, die durch haarfeine Kanülen durchgängig waren. Seinem Bericht zufolge, gelang bereits mit einer Impfung von einem bis zwei Tropfen dieser dünnen Emulsion in den Organen die Bildung von Tumoren zu bewirken. Derart geimpfte Tumoren wuchsen schon nach 8 bis 14 Tagen und erreichten in 4 bis 6 Wochen Haselnuß- bis Walnußgröße. Sämtliche Organe wurden von der Geschwulst vollkommen durchsetzt. Die Tumoren gingen in demselben Prozentsatz an, wie die subkutanen Geschwülste nach Impfung mit unverdünntem Tumorbrei, während es bei subkutaner Impfung mit diesen dünnen Emulsionen nie oder in ganz geringem Prozentsatz zu einer Ausbildung subkutaner Geschwülste kam.

Im weiteren ging Keysser dazu über, Übertragungsversuche von Mäusespontantumoren wie von menschlichen Tumoren auf Ratten anzustellen. Bei Impfungen in das Auge ließen sich makroskopisch sichtbare Tumoren hervorrufen. Sie konnten auch bei Impfungen in die Milz bei Ratten erzielt werden. In einem Falle gelang dies auch bei Impfung in die Hoden. In diesen Neubildungen fanden sich Zellkomplexe, die der Ausgangsgeschwulst völlig gleichgeartete Zellen aufwiesen. Das Auftreten nekrotischer (abgestorbener) Massen mit kleinzelliger Infiltration betrachtete Keysser auch als kennzeichnend für die Entwicklung der Organtumoren bei Mäusen, die von Mäusen stammen. „ ... wir haben demnach bei den zur Entwicklung gelangten artfremden Tumoren mikroskopisch das gleiche Bild, das bei Organimpfung mit Mäusetumoren sich bei Mäusen bietet“ (ebenda, 1665). Die Weiterimpfung der an Ratten erzielten, von Mäusen und Menschen stammenden Tumoren glückte allerdings nur in ein bis zwei Passagen. Und die Impfungen auf artfremde Tiere gingen nur in 5 % an. Keysser erklärte sich das so, daß beim Angehen der heterologen Tumoren mit noch unbekannten disponierenden Momenten gerechnet werden müsse, die man vorläufig nur dadurch ausschließen könne, daß große Reihen von Impfungen angelegt würden.

Da die Organimpfung mit so dünnen und äußerst geringen Geschwulstsaftmengen dazu verhalf, eine Tumorentwicklung in Gang zu setzen, hielt es Keysser für naheliegend anzunehmen, daß die Krebszellen womöglich für die Weiterimpfung gar nicht von Bedeutung seien. Um dies zu prüfen, ging er zu Versuchen mit Impfmaterial über, das er mittels Zentrifugation zellfrei gemacht haben wollte. Er impfte mehrmals Organe mit Aszites von Mäusen (mit einer Flüssigkeit, die sich bei Bauchwassersucht in der freien Bauchhöhle ansammelt), der sich bei diesen als Folge eines großen Lebertumors gebildet hatte. Es gelang, mit der aus verflüssigten Tumoren auszentrifugierten klaren Substanz bei Organen Tumorbildung zu erzielen. Diese Befunde

sprachen nach seiner Auffassung dafür, daß sich in einem Material, in dem makroskopisch keine Krebszellen vorhanden sind und mit dem sich erfolgreiche Impfungen ausführen lassen, Virus vorhanden sein muß, das unabhängig von Krebszellen in der Lage ist, neue Geschwülste zu erzeugen. Um diese Annahme zu erhärten, dehnte er die Impfversuche in bestimmter Richtung aus. Er stellte Filtrate von Mäusetumoren her (mittels Porzellanfilter) und impfte damit die Tiere in Organe. Es gelang ihm, im Auge einer Ratte einen makroskopisch sichtbaren Tumor zu erzielen und nachzuweisen, daß sich aus dem Filtrat ein Tumor entwickelt hatte, der dem Ausgangstumor, aus dem das Filtrat hergestellt worden war, pathologisch-anatomisch entsprach. Dieser Befund entsprach nach seiner Meinung den von Rous vorgenommenen Untersuchungen über die Filtrierbarkeit eines Hühnersarkoms, die ergeben hatten, daß sich mit einem Filtrat Sarkome von der gleichen Zellstruktur bei Hühnern erzielen und mit diesem Filtrat ständig neue Passagen weiterzüchten lassen.

Daß sich ein Mäusekarzinom durch filtriertes Ausgangsmaterial übertragen läßt, wurde etwas später auch von Henke und Schwarz (1914) mitgeteilt. Sie verwendeten dafür einen sehr virulenten Karzinomstamm. Neben etlichen fehlgeschlagenen Versuchen konnten sie einmal bei 8 geimpften Mäusen in 3 Fällen ein positives Resultat erzielen. Diese Tiere waren mit einem wie folgt hergestellten Filtrat geimpft worden: Nach Zerreibung zweier lebenden Mäusen entnommener Tumoren mit Quarzsand wurde mit 6 cm^3 Kochsalzlösung eine weitgehend homogene Emulsion aufgeschwemmt und längere Zeit zentrifugiert. Die über dem Bodensatz stehende, schon ziemlich klare Flüssigkeit wurde dann zur Erzielung von Zellfreiheit filtriert. Zellen waren danach mikroskopisch auch nicht mehr auszumachen. Henke und Schwarz sahen sich zu der Vermutung veranlaßt, daß im Filtrat Erreger gewesen sein könnten, die in dem neuen Tierkörper den Tumor reproduziert hätten. Die neu entstandenen Tumoren hatten sich an der Impfstelle selbst gebildet. Fujinami und Inamoto (1914) beschrieben zur gleichen Zeit ein Myxosarkom, mit dessen Filtrat durch Verimpfung der gleiche Tumor gebildet werden konnte. Auf dieselbe Weise ließen sich dann auch andere Sarkome auf Hühner überimpfen. Morris (1917) hatte bei etwa 3000 Ratten und Mäusen durch Filtrate von Tumoren neue Geschwülste erzeugen können, Geschwülste, die sich histologisch allerdings wesentlich vom Ausgangstumor unterschieden. Bei einigen dieser Tiere entwickelten sich Drüsenkarzinome, die teilweise eine schleimige Degeneration zeigten. Auch Morris nahm an, daß ein invisibles Virus die Ursache der Tumorentwicklung sei. Eine ähnliche Auffassung wurde von Teutschlaender (1920) im Hinblick auf Hühnersarkome vertreten (später rückte er davon ab - siehe Teutschlaender 1925). Seinen Angaben zufolge ließen sich mit filtriertem Tumorsaft sowie mit getrocknetem Tumorpulver und mit wochenlang in Glyzerin aufbewahrten Tumorzellen positive Tumorüberimpfungen erzielen.

Die Vorstellung, daß Viren Krebs verursachen könnten, war auch aus einer anderen Richtung

der Krebsforschung hervorgegangen, und zwar aus der Transplantationsbiologie, die im schon im frühen 20.Jahrhundert an Gewicht gewonnen hatte, eine Richtung, in der es um die Beantwortung der Frage ging, ob Geschwülste von einem Tier in einem anderen Tier wiederum Geschwülste erzeugen konnten oder nicht. Die Forscher waren an der Krebsanfälligkeit und der Entwicklung von spezifischen Krebsarten interessiert und dachten in diesem Zusammenhang an Vererbbarkeit und Transmission, so daß es galt, genetische Faktoren aufzudecken, die in der Tumorätiologie involviert sein könnten. Die Frage war u.a. deshalb entstanden, weil es Ergebnisse von Versuchen gab, denenzufolge Geschwülste von Ratten und Mäusen nur auf Tiere derselben Art verpflanzt werden konnten. Es galt also zu prüfen, ob die Neigung zu Tumoren ein Problem der genetischen Steuerung ist oder nicht. Hier war es naheliegend, in die Untersuchungen Versuchstiere mit einer weitgehend gleichen genetischen Komposition einzubeziehen. Um dies zu ermöglichen, wurden in den 20er Jahren Inzuchtlinien von Mäusen (später auch Ratten und Meerschweinchen) durch Geschwisterpaarung über mehrere Generationen geschaffen. Genetisch bedeutet Inzucht die Vermehrung der homozygoten (reinerbigen) und die Verminderung der heterozygoten (mischerbigen) Genpaare. Die Populationen mit stark homozygoten Individuen hatten auch die Neigung, dieselben Arten und Strukturen von Geschwülsten zu entwickeln. Es wurden zwei Arten geschaffen, eine mit starker, und eine mit schwacher Neigung zur Bildung von Brusttumoren. Individuen der ersten wurden dann mit Individuen der zweiten Art gekreuzt. Nach den Kreuzungsexperimenten erwies sich jedoch, daß nur Nachkommen von Muttertieren aus der an Brusttumoren erkrankten Gruppe wiederum Geschwülste entwickelten. Wurden hingegen männliche Tiere dieser Gruppe in den Versuch einbezogen, blieben die Nachkommen frei von Tumoren. Dieses Ergebnis widersprach der These von der genetischen Vererbbarkeit der Geschwülste: Das Geschlecht konnte bei einer genetisch gesteuerten Tumorbildung keine Rolle spielen, Männchen und Weibchen hatten ja den gleichen Genotyp. Man kam auf die Idee, daß der Krebs durch ein Virus verursacht werde, das beim Säugen von den Müttern auf die Nachkommen weitergegeben werde (siehe Bittner 1936 und 1942).

Mitte der 20er Jahre schienen nun endlich die Schwierigkeiten, vor deren Bewältigung die Existenz krebsverursachender Viren nur vermutet werden durfte - Schwierigkeiten, die bei der Sichtbarmachung geschwulsterregender Agenzien sowie bei den Versuchen aufgekommen waren, dieselben zu züchten -, beseitigt worden zu sein. Aus Großbritannien kam die aufsehenerregende, in der britischen Presse als Wendepunkt in der Krebsforschung gefeierte Mitteilung an die Öffentlichkeit[39], daß es gelungen sei, etwas, das Tumor verursache, im ultravioletten Licht zu fotografieren. Barnard (1925), der die gerätetechnischen Bedingungen dafür entwikkelt hatte[40], glaubte, es von anderen ähnlichen Körpern, wie sie sich in den meisten organischen

39 Für das Aufsehen, das die Arbeiten Gyes und Barnard seinerzeit in der Öffentlichkeit ausgelöst hatten, machte Teutschlaender (1927: 251) vor allem die Sensationslüsternheit der Tagespresse verantwortlich, und er befürchtete, daß sich dadurch eine unbegründete Ansteckungsfurcht und Krebsangst verbreiten könnte.

Flüssigkeiten finden, unterscheiden zu können, nachdem Versuche gescheitert waren, es mittels verschiedener Färbetechniken sichtbar zu machen. Es ließen sich wohl mit der Färbung Körnchen auf hauchdünnen Gewebeschichten ausmachen, die aber nach Auffassung einer Reihe von Forschern nicht die gesuchten Viren sein konnten. „The films", so Gye, „showed innumerable pink granules on the border-line of resolution. Such experiences as these have led me to the opinion that such granules are not the virus. The visual discovery of such small organisms is obviously a special problem in optics" (Gye 1925: 114).

Sensationelle Bedeutung kam den Mitteilungen auch deshalb zu, weil sie erfolgreiche Kultivierungsversuche zur Kenntnis brachten. Gye (1925) berichtete, daß es nunmehr möglich sei, das Agens der zuerst von Rous beschriebenen Hühnersarkome (unter Zusatz von Kaninchenserum) in vitro züchten, daß sich der filtrierbare Erreger der Krebskrankheit in bestimmt zusammengesetzten Nährböden von Kultur zu Kultur weiter fortpflanze. Er war von der Rousschen Entdekkung ausgegangen, daß Filtrate und Auszüge aus pulverisierter Hühnergeschwulst, die keine lebenden Zellen mehr enthalten sollten, gesunden Hühnern eingespritzt, sarkomähnliche Geschwülste erzeugen. Gye gelang es, das Agens aus den Hühnergeschwülsten zu enormer Vermehrung zu bringen, wenn er Stückchen der Geschwulst in Bouillon brachte, der er Kaliumchlorid, ferner Kaninchenserum und häufig Zucker zugesetzt hatte. Einer solchen Bouillon wurde ein Fragment von einem 12 bis 16 Tage alten Hühnerembryo zugesetzt. Das Ganze wurde anaerob bei 35° und 36° Celsius gehalten. In diese Mischung wurde ein Tropfen der ersten Kultur gebracht. Brachte man eine kleine Menge einer solchen Subkultur immer wieder auf neuen Nährboden, so konnte trotz schließlicher Verdünnung des Ausgangsmaterials bis auf ein Billionstel durch Impfung eines gesunden Huhnes mit der gewonnenen Flüssigkeit immer wieder die Geschwulst erzeugt werden. In einem anderen Versuch brachte Gye Stückchen von verschiedenen Mäuse- und Rattentumoren in die oben beschriebene Kulturflüssigkeit, stellte Subkulturen her, die anaerob gehalten wurden, und impfte damit Hühner. Die Ergebnisse waren negativ. Darauf mischte er die Kultur mit Kiesegur und Filtrat aus Hühnersarkom, das mit Chloroform behandelt worden war. Mit dieser Mischung konnte er bei Hühnern Tumoren produzieren, die den gleichen Bau wie die Rousschen Tumoren zeigten. Daraus zog er den Schluß, daß er aus den Mäuse- und Rattenkarzinomen und Sarkomen dasselbe Virus zur Vermehrung gebracht habe, das der Erreger der Hühnergeschwulst sei.

Gye war darauf gestoßen, daß das untersuchte Agens nach einer Anzahl von Kulturpassagen seine Wirksamkeit verlor, das heißt, daß die Tumorimpfausbeute immer geringer wurde. Daß es gelang, typische Roussarkome zu erzeugen, ließ sich deshalb zunächst ebensogut auf die Übertragung einer chemischen Substanz wie eines filtrierbaren lebenden Agens zurückführen.

40 Mit der Entwicklung mikroskopischer Techniken zur Sichtbarmachung filtrierbarer Infektionserreger hatte sich Barnard bereits ab 1916 beschäftigt (siehe Barnard 1939: 3f.).

Eher für die erstgenannte Variante schienen die Resultate dosierter Filtratimpfungen zu sprechen, die zeigten, daß die Wirksamkeit der Filtrate mit deren Menge zu- bzw. abnimmt. Bei Impfung mit 1 cm^3 reinen Filtrats entstand schon nach 2 Wochen ein fühlbarer Tumor, während bei Impfung von 0,5 cm^3 der Tumor erst nach 3 und bei Impfung von 0,25 cm^3 nach 4 Wochen ungefähr dieselbe Größe aufwies. Bei noch geringerer Menge blieb die Tumorbildung aus. Hingegen sprach es für ein belebtes Agens, daß die Virulenz der „Primärkulturen”, die man bei den Versuchen erhalten hatte, den Tumor zunächst in kaliumchloridhaltiger Bouillon zu züchten, bereits nach 48 Stunden, bei Zusatz von Kaninchenserum oder unter anaeroben Bedingungen erst nach einer Woche, also langsamer als bei Fehlen von Serum oder Vorhandensein von Sauerstoff verlorenging. Gye kam nun zur Erklärung der abnehmenden Wirksamkeit des Materials auf den Gedanken, daß diese Erscheinung nicht auf das Absterben des Virus, sondern auf das Verschwinden einer in den Primärkulturen ursprünglich enthaltenen, aus den Tumorzellen stammenden chemischen Substanz zurückführbar sei, von deren Vorhandensein die Infizierbarkeit gesunder Zellen mit dem Virus bei der Impfung abhänge (Gye 1925: 116). Es seien bestimmte im Tumorgewebe enthaltene chemische Substanzen zur Virulenzerhaltung des filtrierbaren Erregers nötig. Weder steril gemachtes Filtrat allein noch Virus allein sei imstande, Tumoren zu erzeugen. „Neither of these factors operating alone will cause the formation of a sarcoma” (ebenda, 113). Die Hühnertumoren würden wohl durch ein belebtes, vermehrungsfähiges Virus übertragen, doch müsse der Widerstand der Gewebe erst durch einen aus den Tumoren extrahierbaren chemischen Faktor gebrochen werden, der jedoch bei wiederholten Fortzüchtungen zugrundegehe, weil er sich nicht so wie die Viren vermehre.

Um das Agens zu regenieren, mußte es deshalb – im Einklang mit dieser These – darum gehen, den fraglichen Stoff der Kultur wieder neu zuzusetzen. So wurde frisches Tumorfiltrat, in welchem durch Chloroformzugabe die Erreger abgetötet worden waren, mit solchen unwirksam gewordenen Kulturen gemischt, und diese Mischung fortgezüchteter Erreger und wirksamer, aber abgetöteter Extraktsubstanz ergaben wieder volle Impfausbeute. Die Subkulturen, die das fragliche darin zur Vermehrung gebrachte Virus enthielten, waren an und für sich unwirksam, das heißt, sie erzeugten, Hühnern eingespritzt, keinen Tumor. Wirksam wurden sie erst, wenn ihnen außer Kieselgur noch das mit Chloroform vorbehandelte Filtrat zugesetzt wurde, nachdem das Chloroform wieder ausgetrieben war. Bei Ratten- und Mäusetumoren gelangen die geschilderten Versuche hingegen nicht. Gye vermutete, daß die wirksame chemische Substanz in ihnen offenbar in zu geringen Mengen enthalten sei. Mit Mischungen von kultiviertem Virus von Ratten- und Mäusetumoren und dem wirksamen chemischen Faktor von Hühnertumoren konnte er jedoch bei Hühnern Tumoren vom Typus der Hühnersarkome hervorrufen. „Das läßt erkennen”, wie Lehmann (1926: 226) folgerte, „daß das gleiche Virus in allen übrigen malignen Tumoren vorhanden, die wirksame chemische Substanz jedoch spezifisch für jede Tierart und

für jede Tumorart sein muß.” Mit der Einführung eines solchen art- und gewebsspezifischen Faktors ließ sich berücksichtigen, daß immer nur die Tierart und das Gewebe, von der der Geschwulstextrakt stammte, mit dem Agens infizierbar gemacht werden konnte (anderenfalls hätte man für jede Spezies wenigstens eine Gruppe von Viren und für jedes Gewebe einen speziellen Virus anzunehmen; siehe Gye 1925: 110).

Auf einer Krebskonferenz in Düsseldorf im September 1927 wurde von Blumenthal et al. mitgeteilt, daß es ihnen in mehreren Fällen gelungen sei, „mit Injektion von Milzbrei von Tumorratten, in denen keine Metastasen nachgewiesen werden konnten, bei anderen gesunden Ratten Tumoren zu erzeugen, die anscheinend von den eingespritzten Tumoren in ihrer Histologie abwichen. Es wurde angenommen, daß in diesen Versuchen nicht eine übertragene Krebszelle die Ursache des neu gebildeten Tumors sein könne, vielmehr glaubten wir, daß ein Krebsagens mit dem Milzbrei in diesen Fällen übertragen wurde” (Blumenthal et al. 1927: 229; siehe auch Blumenthal 1925: 1306). Es gab auch Mitteilungen darüber, daß aus malignen menschlichen Tumoren und aus der bösartigen Geschwulst des Hundes eine Anzahl von Bakterienstämmen isoliert werden konnten (siehe Blumenthal 1925), von denen einige die Fähigkeit besitzen, bei Ratten bösartige Tumoren zu erzeugen. Reichert (1925: 449) sah in dem Umstand, daß es sich dabei um bakteriologisch gesehen sehr differente Keime zur Tumorbildung handelt, den Ausdruck dafür, „daß den Bakterien ein aus der Geschwulst stammendes ultravisibles Virus anhaftet, welches als der eigentliche Geschwulsterreger zu gelten hat.”[41] Anfang der 30er Jahre berichtete Shope (1932, 1933), daß auch das Kaninchenpapillom (eine Zottengeschwulst) durch zellfrei filtrierten Geschwulstsaft erfolgreich übertragen werden könne. 1936 konnte Bittner das Mammakarzinom der Maus auf ein filtrierbares Agens zurückführen.[42]

Die Behauptung, daß experimentelle Übertragungen von Karzinom-Filtraten mit dem Effekt neuen Krebswachstums bei zuvor gesunden Organismen gelungen seien, die Vorstellung also, daß bösartige Geschwülste beim Tier zellfrei übertragbar seien, was an eine virusinduzierte Umwandlung normaler in maligne Zellen denken ließ, war in den 20er Jahren auf heftigen Widerstand jener Forscher gestoßen, die die überlieferte Überzeugung teilten, daß allein lebende Krebszellen fähig seien, den Tumor auf andere Tiere zu übertragen (siehe Darányi 1937: 1267). Die Übertragbarkeit der transplantablen Tiertumoren sollte an die Anwesenheit der intakten Zellen in der Impfflüssigkeit gebunden sein. Dieses Verständnis entsprach der von Virchow repräsentierten Zellenlehre bzw. Zellularpathologie, derzufolge die Zelle die fundamentale physiologische und morphologische Einheit des Organismus und Krankheit die Störung ihrer

41 Vorher war schon von Borrel (1909) die These aufgestellt worden, daß höhere Ekto- und Entoparasiten als Überträger eines noch unbekannten, unsichtbaren Virus in Betracht kämen und daß bei der Entstehung des Mammakrebses insbesondere Haarbalgmilben diese Rolle spielten.

42 Anfang der 50er Jahre wurde ein solcher Zusammenhang auch im Hinblick auf Mäuseleukämie entdeckt (Gross 1951).

normalen physiologischen Prozesse ist (Virchow 1885).[43] Den Gegensatz zwischen dem infektions- und dem zelltheoretischen Ansatz der Krebsforschung charakterisiert Ludford 1930 wie folgt: „The unbiased critic will probably agree that the filtrable tumours of the fowl afford the strongest objection that can be raised to the acceptance of the mutation theory of cancer, while the ardent advocate of the theory will adduce evidence to justify making the necessary assumptions that are required to explain the filtrable tumours by its aid."[44] Die Inkompatibilität beider Theorien wird auch von Gye und Purdy (1931) hervorgehoben: „The one, which is inseparable from the cell theory, assumes that the cause of cancer is something which is operative only at the time when the primary cells of a cancer take on their malignant qualities, the disease afterwards progressing independently; the other assumes that cancer is due to the continuous action of some persisting cause, such for example as a living virus. It will be seen that the two theories are mutually incompatible" (1931: 501, zitiert nach van Helvoort 1994b: 138).

Zu den Forschern, die der infektiösen Theorie der malignen Geschwülste Widerstand leisteten, gehörten die norwegischen Forscher Margit und Magnus Haaland (1927). Sie stellten Nachprüfungen der Versuche Gyes an, mittels Zentrifugation gewonnene zellfreie Fleischbrühe, in der Tumorstücke gelegen hatten, für die Verimpfung von Tumoren auf Mäuse zu verwenden. Zu Vergleichszwecken wurden zudem Zellen eingeimpft. Es wurden geeignete flüssige Nährböden (Fleischbrühe mit Zusatz von tierischem Eiweiß) mit steril entnommenem Tumormaterial (Stückchen von Mäusetumoren mit einem Teil des betreffenen Organs) beschickt, teils aerob, teils anaerob (durch Auspumpen der Luft und Einführung von Wasserstoff in einige Reagenzgläser) bebrütet. Die Impfung erfolgte getrennt, sowohl mit der abpipettierten klaren überstehenden Flüssigkeit – die nach Gye infektiös sein sollte – als auch mit dem Bodensatz, der die Reste des eingeimpften Tumors enthielt. Bei insgesamt 168 Impfungen mit der klaren Flüssigkeit konnten Haaland und Haaland in keinem Falle Tumorwachstum bei Mäusen bewirken. Die

43 Allerdings war Virchow selbst der Annahme einer infektiösen Ätiologie der malignen Tumoren gar nicht abgeneigt: „Die seit einer Reihe von Jahren immer zahlreicher werdenden Nachweise parasitärer Mikroorganismen in krankhaften Theilen haben bei Vielen die immer zuversichtlicher auftretende Hoffnung erregt, es werde sich auch ein Krebsbacillus auffinden lassen. Bis jetzt sind die Ergebnisse auch der eifrigsten Forschung noch nicht in einer überzeugenden Demonstration vorgelegt worden. Indess ist die Möglichkeit eines solchen Vorkommens nicht einfach abzuweisen; ja, man kann zugestehen, dass mit dem Auffinden eines specifischen Bacillus ein wichtiger Fortschritt in der Diagnose und Prognose des Carcinoms gemacht werden würde. Der Versuch, alle Erscheinungen der Krebswucherung bis zur Dissemination und Metastase auf die Verbreitung von Krebszellen zurückzuführen, ist keineswegs durch anatomische und experimentelle Feststellungen so sicher unterstützt, dass für einen anderen Modus der Erklärung kein Raum übrig bliebe. Umgekehrt ist aber auch das Bedürfniss nach einem Krebsbacillus kein so grosses, dass wir ohne denselben jeder Möglichkeit eines Verständnisses beraubt sein würden. Thierische oder menschliche Zellen besitzen ebenso gut, wie Bakterien, die Fähigkeit, auf den Stoffwechsel bestimmend einzuwirken und wirkungsfähige Secretstoffe der verschiedensten Art zu erzeugen"(Virchow 1888: 18).

44 Jordan erwog 1939, daß der Gegensatz zwischen beiden Konzepten aufgehoben werden könnte: „Da serologische Erfahrungen eine Verwandschaft zwischen den Viren von Geflügeltumoren und Bestandteilen normaler Zellen des Huhnes gezeigt haben, liegt es nahe, zwischen den beiden konkurrierenden Deutungen des Krebsproblems, Mutationstheorie und Virustheorie, eine Synthese im Sinne einer Ausnutzung der Ähnlichkeiten von Viruselementen und Genen in Betracht zu ziehen" (1939: 12).

Inokulation des Tumorstückchens nach 24stündiger anaerober Inkubation fiel in 7% der Fälle positiv aus, nach ebenso langer aerober Inkubation in 11%. Die Impfung des frischen Tumors hatte in 95 % ein positives Resultat. Diese Tumoren wuchsen auch schneller als die aus dem nicht bebrüteten Material gewonnenen, was die beiden Forscher darauf zurückführten, daß die Bebrütung die Zellen geschädigt hätte; sie würden sich teilweise auflösen, was mikroskopisch festgestellt werden könne. Es sei aber bestimmt damit zu rechnen, daß es sich um noch überlebende Zellen handele – auch bei den anaerob bebrüteten Röhrchen - , die den Tumor übertrügen. Wo diese fehlten, wie in der klaren überstehenden Kulturflüssigkeit, dort sei eine erfolgreiche Tumorimpfung auch nicht möglich. Daß ihnen die Tumorübertragung nur dann gelang, wenn Zellen eingeimpft wurden – die selbst nach 24stündiger anaerober Behandlung ihre Wachstumsfähigkeit beibehalten hatten - , daß also die zellfreie Flüssigkeit nicht zur Tumorübertragung genügte, waren für Haaland und Haaland hinreichende Gründe dafür, die Annahme einer zellfreien Übertragung des Mäusekarzinoms und die daran geknüpften Vorstellungen über das belebte Virus zurückzuweisen.

Die zellorientierte Krankheitsdeutung konnte auch weiterhin ungeachtet jener Übertragungsversuche, zu deren Erklärung das filtrierbare, „zellparasitische“ Virus heranzogen wurde, behauptet werden. Zum einen ließ sich anführen, daß die pathologische Anatomie keine Parasiten bei der mikroskopischen Untersuchung gefunden hatte (siehe Pentimalli 1927: 348)[45], daß keinerlei klinische Beweise für die wirksame Anwesenheit eines spezifischen Mikroorganismus und dessen Übertragbarkeit etwa von Mensch zu Mensch und damit die Impfbarkeit der durch ihn veranlaßten Krankheit vorlagen. Seit jeher wurden Ideen abgewehrt, für die Geschwulstbildung Parasiten verantwortlich zu machen: Forschern, die glaubten, sie hätten Protozoen, Nematodeneier, Milben oder etwas anderes als Erreger bestimmter Geschwülste mikroskopiert, wurde entgegengehalten, sie wären in Wirklichkeit auf Korkzellen, Leinwandfasern oder andere Partikel gestoßen (siehe Teutschlaender 1927: 230 f.). Oder es wurde das, was Forscher, die Krebs als Ansteckungskrankheit verstanden, als Verursacher gefunden zu haben glaubten, in einem zelltheoretischen Sinne uminterpretiert: Das was als Bakterien ausgegeben wurde, konnte als sekundär in die Tumoren eingedrungene Elemente aufgefaßt oder die in den Karzinomzellen gesehenen Protozoen und Blastomyzeten als Degenerationsprodukte granulärer Art im Kern und Zelleib (siehe Roncali 1914: 152), als Rückbildungsprodukte der lebenden Zellsubstanz oder als atypische Zellkernteilungen bestimmt, in Karzinomen entdeckte und auf eingedrunge-

45 Allerdings stellte sich hier die Frage, ob solche Methoden dafür überhaupt geeignet waren. „Das Problem der Beziehungen zwischen gestörten regenerativen Vorgängen und Geschwulstbildung ist ein biologisches Problem, zu dessen Lösung nach meiner Meinung die histologischen Methoden sich bisher als so gut wie unzureichend bewiesen haben, da uns solche Methoden niemals lehren können, was geschieht, und wie und warum es geschieht, wenn ein Regenerativelement sich in ein neoplastisches, also malignes Element umwandelt. Näher dem Ziele zu führen die zellphysiologischen Methoden, besonders die energieliefernden chemischen Reaktionen, die in den letzten Jahren ausgearbeitet und auf das Carcinomproblem erfolgreich angewandt worden sind”, wie Pentimalli ausführt (1927: 348).

ne Parasiten zurückgeführte „Zelleinschlüsse“ als entartete Leukozyten, als regressive Metamorphose (siehe von Leyden 1904: 308 f.) oder als eine Sekretion hyaliner (glasig erstarrter) Substanzen des Protoplasmas (siehe Honda 1903) verstanden werden.

Zum anderen war das Konzept einer infektiösen Entstehung von malignen Tumoren schon deswegen solange angreifbar, wie sich die großen Schwierigkeiten nicht bewältigen ließen, ein Krebsagens außerhalb der Geschwülste zur Wirksamkeit zu bringen. Es gelang nicht, im Verständnis des Krebses als einer Infektionskrankheit gemäß den Kochschen Postulaten ein aktives tumorerzeugendes Agens von der Tumorzelle abzutrennen, den Parasiten vom Wirtskörper vollkommen zu isolieren und in Reinkultur hinreichend oft umzuzüchten und so Krebs von neuem zu erzeugen. Und dies erklärt zu einem wesentlichen Teil, „weshalb so lange das Dogma sich erhalten konnte, daß nur die unversehrte Krebszelle bei den Säugetierkrebsen imstande ist, wieder Tumoren zu erzeugen”, so Blumenthal et al. (1927: 231). Auch konnten Forscher immer wieder mit Befunden aufwarten, von denen sie meinten, daß sie die Wirkung von Zell- bzw. Zellkernresten in den als zellfrei behaupteten Filtraten nachgewiesen hätten (siehe Lewin 1925: 455; siehe auch ders.1928: 466 ff.). Behauptungen von Tumorforschern, daß sie im Experiment die Anwesenheit von Zellen hätten ausschließen können, ließen sich unter Verweis auf Unzulänglichkeiten der angewandten Mittel zur Filtrierung, Pulverisierung des Tumormaterials oder anderer Techniken in Frage stellen. Daß mit den wirksamen Filtraten doch Zellübertragungen eintreten könnten - auch bei Anwendung von Filtrationstechniken, die sich im besonderen Maße bewährt hatten -, ließ sich mit Verweis auf manche Versuche begründet annehmen.[46] So berichtete Jung im Jahre 1924, daß in dem Filtrat zumindest Zelltrümmer, Kerne, an denen noch Bruchstücke von Plasma hingen, enthalten waren. Und Teutschländer etwas später (1925), daß in den Filtraten bzw. dem Tumorpulver, mit dessen Herstellung ja alle Zellverbände aufgelöst werden sollten, doch noch vereinzelt Zellen oder wenigstens Zellentrümmer und Keime vorhanden gewesen seien. Die Theorie, daß die Krebsentstehung von Zellen abhängen sollte, wurde auch durch Versuche unterstützt, deren Resultate den Schluß nahelegten, daß sich die Tumorbildung mit der Verringerung von Zellmaterial in der Impfflüssigkeit verzögert bzw. die Unsicherheit ansteigt, daß es zu einer solchen kommt. Und es wurde auch immer wieder berichtet, daß sich mit zellfreien Filtraten nur negative Ergebnisse erzielen ließen. So teilte Loeb mit, daß es ihm bei seinen Untersuchungen von Rattensarkomen nicht gelungen war, Tumorbildung nach Ausschaltung von Tumorzellen durch Filtration zu erzielen, während Kontrollversuche stets positiv ausgegangen seien. Nach allen Versuchen sei „mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen, daß irgend ein außerhalb einer Zelle existenzfähiger, durch Berkefeldfilter filtrier-

46 Teutschlaender machte geltend, „daß jeder, der mit diesen Dingen Bescheid weiß, die Erfahrung gemacht hat, daß ziemlich erhebliche Mengen von Krebszellen in Form von Geschwulstbrei eingespritzt werden müssen, um zur Tumorbildung Veranlassung zu geben ...” Mit neuen Beobachtungen sei es gelungen, „nach subcutanem Einspritzen mit Milzbrei 3 mal echte Tumoren zu bekommen, von denen 2 durch Transplantation weitergezüchtet werden konnten” (ebenda, 229).

barer Mikroorganismus die Ursache dieser Sarkome ist ... " (1903: 352 f.). Königsfeld und Prausnitz (1914), die mit Mäusetumoren experimentiert hatten, kamen zu dem gleichen Resultat, auch sie konnten bei Anwendung von Berkefeldfiltern niemals eine Tumorbildung beobachten. Haaland und Haaland (1927) glaubten ebenso, die Wirkungslosigkeit zellfreien Materials bewiesen zu haben (siehe weiter oben).

Zur Stützung der Idee, daß das filtrierbare Agens solcher Geschwülste wie der Hühnertumoren aus den Geweben der tumorbehafteten Tiere selbst stammen könnte, wurde auf die ausgeprägte Gewebsspezifität der Übertragung verwiesen. Mit der Vorstellung, daß es sich um ein selbständiges, autonomes Agens handele, müßten, so Teutschlaender (1927: 247), die Erreger als ubiquitär unterstellen werden, was „der beste Beweis für die *Schwäche der Infektionslehre*" sei. „Diese Verlegenheitshypothese scheint uns um so absurder, als wir sie überhaupt nicht nötig haben, wenn wir das *spezifische Moment der Krebsentstehung nicht in einem von außen kommenden, sondern in einem im betroffenen Körper selbst gelegenen spezifischen Faktor sehen*, der in jedem Organismus bereits in irgendeiner Form vorhanden ist oder aber gebildet werden kann."

Es galt als nicht unwahrscheinlich, daß die Tumorbildung auf ein Ferment in den Filtraten oder auf Toxine zurückgeht.[47] Als bei chemischen Untersuchungen der Viren Stanley 1935 die Isolierung eines kristallinen Proteins mit den Eigenschaften des Tabakmosaikvirus gelang, wurde die Vermutung gestärkt, daß es sich beim Virus um ein autokatalytisches Protein handele, eine Annahme, die sich auch auf die Natur von Krebsviren bezog. Fuchs, der den Versuch unternommen hatte, mit den gleichen Methoden, die Stanley angewandt hatte, das Agens einer Krebsart zu erfassen, berichtete 1936 auf einer Mikrobiologen-Tagung in London, daß er aus zellfreiem Extrakt eines Kaninchenkarzinoms eine kristalline Substanz gewonnen habe, mit der er auch wieder bei Kaninchen histologisch gleichartige Tumoren erzeugen könne (Hinweis aus: Seiffert 1938: 28; ohne Quellenangabe). Angefügt sei, daß es schon mehrere Jahrzehnte vorher Hinweise gegeben hatte, daß sich aus Tumoren eine solche Substanz gewinnen läßt. In einem Aufsatz von Novell (1913: 682) wird angegeben, daß aus Karzinomen von Menschen eine für die Geschwulst kennzeichnende chemische, kristallinische Substanz isoliert worden sei, die bei einem Kaninchen nach Impfung zu multipler Krebsbildung führe. Novell hatte aus Karzinomgewebe Extrakte hergestellt, aus denen er, wie er meinte, durch Einengung auf dem Wasserbade und Ätherausschüttelung die kristallinische Substanz gewonnen hätte. Allerdings wurde diese Angabe von anderen Forschern, so von Fränkel und Klein 1916,[48] in Zweifel gezogen.

47 Nach Lewin (1925: 455) wurden im Laufe der Zeit manche Tumoren als unzweifelhaft toxisch-infektiös bedingt aus der Gruppe der malignen Geschwülste herausgenommen.

48 Ihre Zweifel äußerten sie in einem Aufsatz in der Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.15, 1916 (Hinweis aus: Lewin 1925: 463; ohne Titelangabe).

Für einen endogenen spezifischen Faktor sprach überdies, daß sich die Krebsbildungen gewöhnlichen Reaktionen gegen Infektionserreger nicht gleichsetzen ließen. Die malignen Geschwülste konnten nicht, wie die Veränderungen bei Infektionskrankheiten, als Abwehrerscheinungen gegen äußere Reize aufgefaßt werden. Für Doerr war es bewiesen, daß eine exogene Infektion als spezifische Entstehungsursache etwa der spontan auftretenden, zellfrei übertragbaren Hühnersarkome gar nicht gebe (1938: 45 ff.). Krebsbildungen, so Teutschlaender (1927: 247, 248), imponierten als mehr oder weniger entgleiste Gewebsbildungen, die durch spezifische äußere Faktoren, seien sie nun parasitärer oder nichtparasitärer Natur (zum Beispiel gelang es, mit Teer und Pech regelmäßig Krebs zu erzeugen[49]), lediglich ausgelöst würden. Parasiten wirkten nicht direkt krebserregend, „spezifisch" im gewöhnlichen Sinne des Wortes, sondern nur indirekt und unter besonderen vom Organismus selbst abhängigen Voraussetzungen (ebenda, 249).

Doch konnte man gegen die Vorstellung einer endogen entstandenen chemischen Substanz als Geschwulsterreger u.a. einwenden, daß, so bei den Hühnertumoren, die Impfung mit Filtraten von Zellemulsionen kaum ein wesentlich schlechteres Impfresultat erbringt als die Übertragung des gewöhnlich zur Impfung verwendeten Zellbreis, obwohl doch, auch wenn die Filtrate nicht zellfrei sein sollten, nur ganz wenige Zellen in ihnen enthalten sein könnten (siehe Lewin 1925: 461). Dafür, daß nicht die Zelle des Tumors, vielmehr das Virus die Verimpfbarkeit des Tumors bedingt, ließ sich beispielsweise auch anführen, daß ultraviolettes Licht die Zellen des Tumors abtötet, nicht aber die Übertragbarkeit des Tumors (siehe Rous 1913). Ein anderes Argument: Weil sich das geschwulsterregende Agens beim Rousschen Hühnersarkom nicht nur im Primärtumor, sondern auch in den Metastasen fand, müßte es für möglich gehalten werden, daß sich eine körperfremde chemische Substanz im Organismus vermehrt, wofür aber kein Beispiel bekannt war.

Barnard (1925) teilte mit, daß er das Agens des Roustumors auf Agarplatten durch ein ultraviolettes Licht und mit den Wellenlängen 275 µµ mit Hilfe eines kombinierten Illuminators als rundliches oder kugliges Körperchen auf der photographischen Platte abbilden konnte. Dies würde für eine korpuskuläre Natur des Agens sprechen. Belege, daß es sich bei den Tumorerregern um Teilchen von erheblicher und gleichmäßiger Größe handelt, erschwerte es, sie sich als ein endogenes Agens vorzustellen. Nach den Ergebnissen einer Reihe von Untersuchungen konnte davon ausgegangen werden, daß die aus Tumormaterial gewonnenen Viruselemente (im infektiösen Saft des Rous-Sarkoms) untereinander gleiche Größe und einen Partikeldurchmesser von etwa 60 bis 70 mµ aufweisen (siehe Elford/Andrewes 1935 und 1936), die sich bei ent-

49 Carrel berichtete (1925: 1083), daß die Injektion von Embryonenbrei, den er mit Teer, Indol und Arsen vermischt hatte, bei Hühnern Tumoren hervorrufen könne, deren Virus sich durch zellfreie Filtrate weiter übertragen lasse. A.Fischer (1926: 1217; Hinweis aus Seiffert 1938: 9, ohne Titelangabe) meinte, durch Behandlung von Gewebskulturen mit Arsen ein filtrables, tumorproduzierendes Virus erzeugt zu haben.

sprechender Umdrehungsgeschwindigkeit auszentrifugieren ließen und in gefärbten Präparaten des ausgeschleuderten Bodensatzes als Körnchen darboten (siehe Ledingham und Gye 1935).

Zur Rechtfertigung der These, daß ein lebendiges Agens im Filtrat vorhanden sei, ließ sich auch anführen, daß der Zusatz von Chloroform deutlich die Virulenz des Virus beeinträchtigt bzw. gänzlich aufhebt, so daß es nicht mehr tumorbildend wirkt. Oder es konnte auf Experimente verwiesen werden, denenzufolge das Agens sogar in extremer Verdünnung des Ausgangsmaterials noch nachweisbar war. Eine chemische Substanz hätte sich allmählich erschöpfen müssen.

Auch im Hinblick auf den Tumorvirus läßt sich also festhalten, daß sich Kontroversen zum Verständnis seiner Natur auf experimentellem Wege nicht beilegen ließen. Die Zweifel an der Filtrabilität verstummten nicht, teils weil einzelne Autoren bei Versuchen, eine zellfreie Übertragung solcher Tumoren wie beispielsweise des Hühnersarkoms zu negativen Ergebnissen gelangten, teils weil positiven Resultaten mit Verweis auf denkbare Fehlerquellen mißtraut werden konnte. Das Gleiche kann aber auch im Hinblick auf die Gegenpartei gesagt werden.

Die Dekonstruktion des bakteriologischen Paradigmas der früheren Virusforschung im Ergebnis der Verfahrensentwicklung

Die filtrierbaren, invisiblen Agenzien veranlaßten nicht sogleich die Ausarbeitung einer neuen Theorie zu deren Verständnis. Zunächst war das Bemühen vorherrschend, die neue Erscheinung dem überkommenen Erklärungsmuster der Bakteriologie anzugleichen. Noch in den 30er Jahren waren die meisten Virusforscher nicht geneigt, Viren eine biologische Eigenart zuzubilligen. Ihnen schien sich von Untersuchungen bakteriologischer Art ein kontinuierlicher, bruchloser Übergang zur Virusforschung und umgekehrt herstellen zu lassen. Virusforschung wurde gleichsam als „Bakteriologie ohne Mikroskop“ betrieben bzw. die Trennlinie zwischen beiden Bereichen schien sich nur aus den physikalischen Grenzen des Mikroskops zu ergeben.[50] In den filtrierbaren Agenzien sah man zumeist so etwas wie „Minimalbakterien“, „Mikrobakterien“ oder „Ultramikroben“ (Schuurman 1927: 136 ff.; Levinthal 1930), wenngleich sie sich nicht

50 „There is no obvious dividing-line between Bacteriology and the study of viruses; in fact, it appears to me that the study of the one leads continuously and without break to the study of the other. The only demonstrable dividing-line, if such there be, seems to be one originally imposed by the available methods of study – arbitrarily imposed indeed by the physical limits of the micro-scope itself. When disease agents were discovered which were too small to be seen and resolved by the best microscopes then existing, morphology could offer no guidance as to the nature of these very small agents. They were thought to be something quite different from ordinary bacteria. There is, I think, no doubt now that had the microscope been more highly developed in those days, much so-called virus work would have been but a natural development of bacteriology. It is a fact that the dividing-line between virus and bacteria is placed just where the existing microscope failed, so far as the observation of a visual image is concerned“ (Barnard 1939: 2).

ohne Schwierigkeiten wie gewöhnliche Bakterien behandeln ließen. Doch glaubte man, daß die Schwierigkeiten irgendwann bewältigt werden könnten. Es ließ sich ja voraussehen, daß das Virus eines Tages mit verbesserten Mikroskopen oder Färbemethoden sichtbar gemacht und mit feineren Filtern aus Flüssigkeiten separiert werden kann. Überdies ließen sich Beobachtungen anführen, denenzufolge bei bestimmten Viruskrankheiten Ähnlichkeiten zwischen filtrierbaren Agenzien und kleinsten Bakterien zu bestehen schienen. Die kleinen Körperchen verschiedener Viren - der Vakzine, des Mäuse- und des Kanarienvirus - zeigten, so Burnet und Andrewes unter Verweis auf Fotografien (1933: 166), eine Struktur und womöglich sogar einen Vermehrungsmodus, „der im wesentlichen dem bei gewöhnlichen Bakterien gefundenen ähnlich ist." Bei Vakzinen würden die Partikel ferner eine charakteristische, lösliche Substanz abgeben, die in vielen Beziehungen den von Bakterien abgesonderten analog sei.

Ebenso herrschte die Überzeugung vor, daß sich irgendwann auch die filtrierbaren Agenzien auf inaktiven Nährböden würden züchten lassen. Und es traten auch immer wieder Forscher mit der Behauptung auf, sie hätten Virus auf zellfreien Nährböden kultiviert (siehe Eagles und McClean 1931, die den Vakzinevirus in solchen Medien gezüchtet haben wollten; siehe auch Eagles 1935). Berichte solcherart ließen sich aber von anderen Virusforschern nicht bestätigen (langwierige Nachprüfungsversuche zur Züchtung des Vakzinevirus auf künstlichen Nährböden wurden u.a. von Haagen 1933 und von Rivers und Ward 1933 angestellt). Daß Erfolge in dieser Hinsicht noch nicht eingetreten waren, wurde so gedeutet, daß man noch nicht auf geeignete Böden gestoßen sei bzw. daß die Kenntnisse von der Physiologie und dem Stoffwechsel der Zelle noch nicht ausreichten, um jene Milieubedingungen künstlich zu schaffen, die zum Wachstum und zur Vermehrung von Viren nötig seien (siehe Burnet/Andrewes 1933: 162). Nach geeigneten Böden wurde bis zu den frühen 30er Jahren weiter unverdrossen gefahndet.[51] Die aufkommende These, daß das Virus nur in Gegenwart lebender Zellen außerhalb des Tier- oder Pflanzenkörpers zur Vermehrung gebracht werden könne, die Annahme eines „obligate intracellular parasitism" als des wesentlichen Virusmerkmals, wohingegen Filtrierbarkeit und Invisibilität nicht mehr als ausschlaggebende Charakteristika gelten sollten - , stachelte sogleich zu entschiedenem Widerspruch an (siehe Gildemeister 1939a: 9). Nur wenige vermuteten in der Präsenz von Zellen eine Bedingung der Virusreplikation. Nicht-Kultivierbarkeit war seinerzeit ein durchaus anfechtbares Kriterium zur Abgrenzung der Klasse der filtrierbaren Viren von anderen „Mikroben", solange nicht entscheidbar war, ob sie durch wesentliche Merkmale des Virusstoffwechsels oder nur durch ungeeignete Züchtungstechnik bedingt ist. Die Annahme, daß es sich hierbei lediglich um ein zeitweiliges Problem handle, wurde dadurch gestützt, daß man auf bestimmte Bakterien verweisen konnte, die sich auf künstlichen Nährboden erst dann ver-

51 „In the literature of twenty years ago it is not uncommon to encounter reports in which it was claimed that viruses had been successfully cultivated on lifeless media. These reports have not been confirmed and at present such claims are rarely made", so Rivers (1932: 429).

mehren ließen, wenn man der Nährsubstanz ein bestimmtes Substrat als Wachstumsfaktor (zum Beispiel Hämoglobin) hinzufügte.[52] Analog dazu, daß es Bakterien gab, die zum Wachstum besonderer Medien bedurften, schien es im Falle des Virus nur darum zu gehen, das richtige Substrat zu entdecken, das eine in vitro-Kultur des Agens erlaubte. Es gab keinen Grund für die Annahme, daß das Vermögen eines Bakteriums, sich in künstlichen Medien zu vermehren, von dessen Größe abhängig sein könnte, warum sollten also für den Mißerfolg, nach bewährter Art auch die als Ultramikroben verstandenen Viren zu züchten, tiefere Gründe als nur technische Unzulänglichkeiten verantwortlich sein (siehe M‘Fadyan 1908: 240 f.), zumal es ja auch filtrierbare Agenzien gab, bei denen dies schon gelungen zu sein schien, Agenzien, die seinerzeit noch den Viren zugerechnet wurden (siehe Ruska 1950b: 6). So rechnete man den Erreger der Pleuropneumonie der Rinder, der 1898 von Roux, Nocard et al. in der Gestalt von winzigen, fransigen und beweglichen Punkten von äußerster Dünne beschrieben worden war, zu den wenigen Virusarten, die auf leblosen Nährböden gezüchtet werden könnten (siehe Roux/Nocard et al. 1898: 244; Haagen 1939: 176; Barnard 1939: 8), ebenso den Erreger der Agalaktie.[53] Sie ließen es als möglich erscheinen, daß mit weiteren Erkenntnissen der Physiologie und des Stoffwechsels der Zelle, also bei einem intimeren Vertrautsein mit den physikalisch-chemischen Vorgängen innerhalb der lebenden Zelle, die Milieubedingungen künstlich geschaffen werden könnten, die zum Wachstum und zur Vermehrung von Viren erforderlich sind.

Mit der Vervollkommnung der Filtrationstechnik (insbesondere mit graduierten Membranfiltern) gelang schließlich die Separierung des infizierenden Agens aus Flüssigkeiten. Es wurden Filtertypen mit standardisierten Porengrößen entwickelt, so daß sich die Größe verschiedener Virusarten - je nachdem, ob die Poren passiert wurden oder nicht - vergleichend messen ließen.[54] Doch mit diesen Verbesserungen wurde auch sichtbar, daß die Filtrierbarkeit eines Erregers weitgehend von Filtertyp und Filtrierungsbedingungen (zum Beispiel Druck, Zeitdauer) abhängig ist, nicht allein von Größe und Oberfläche des Virus. Auch Kollodiummembranen konnten nicht einfach als Siebe gesehen werden, die solche Teilchen zurückhalten würden, deren Durchmesser größer ist als ihre Porengröße. Bereits 1908 war von Prowazek die nach seiner Einschätzung schon zu einem Dogma verhärtete Vorstellung, man könne auf der Grundlage von Filtrationsversuchen zu Einsichten in die Natur des Virus gelangen, nachdrücklich zurückgewiesen worden, weil jeder Filter von besonderen Fluktuationen im Verhältnis zu dessen

52 Nach Fildes gewinnt eine Substanz oder eine chemische Gruppe, die an den für das Bakterienwachstum notwendigen Synthesenketten als wesentlicher Faktor beteiligt ist, aber von der Bakterienzelle nicht selbst synthetisiert werden kann - Faktoren dieser Art benannte er als „essentielle Metaboliten“ - , die Bedeutung eines „Wuchsstoffes“, der dem Nährmedium zugesetzt werden muß, wenn die Vermehrung ermöglicht werden soll (1940). Außer den wachstumsfördernden galt die Aufmerksamkeit auch wachstumshemmenden Stoffen (siehe auch Doerr 1944b).

53 Häufige Erkrankung der Muttersauen infolge Infektionen des Gesäuges bei der Geburt.

54 Die durchschnittliche Porengröße einer gegebenen Membran wurde durch die Geschwindigkeit bestimmt, mit der eine bestimmte Wassermenge unter Standardbedingungen durch eine Membranfläche bekannter Größe floß, unter Berücksichtigung des Wassergehaltes der Membran (siehe Burnet/Andrewes 1933: 165).

Steifheit abhängig sei (1908: 166). Zu Problemen der Virenfiltration hatte wenige Jahre später auch Doerr anläßlich eines Treffens von Mikrobiologen in Dresden kritisch Stellung genommen und war auf die Natur des Mediums (die Natur der zur Aufschwemmung benutzten Flüssigkeit), die Kräfte der molekularen Attraktion, auf Kapillarität, Dauer und Druck der Filtration eingegangen (1911). Mit der weiteren Verfeinerung der Filtrationstechniken wurde die Verfahrensabhängigkeit der gewonnenen Fakten immer offenkundiger. „Unüberwindbar werden die Schwierigkeiten, wenn die Impferfolge mit den Filtraten ganz unsicher und schwankend ausfallen, wie bei der Grippe... Alle Filter ... folgen physikalisch dem Poiseuilleschen Gesetz der Filtration durch Capillaren, deren durchschnittliche Weite damit bestimmt ist... Die Zurückhaltung der Erreger geschieht durch Oberflächenadsorption, teils durch wirkliche Verstopfung der ‚Engpässe'...Die Forderung der ‚Isoporosität' bleibt praktisch meist ein frommer Wunsch" (Schmidt 1935: 1661). Überdies ergaben sich schon deshalb Schwierigkeiten, Viren nach Maßgabe der Filtrierbarkeit von anderen Agenzien abzugrenzen, weil man auf einige Erreger gestoßen war, die Ultra-Filter passieren konnten, aber zu den Bakterien gerechnet werden mußten (wie zum Beispiel der Pfeiffersche Influenzabacillus), während sich zugleich bei einigen („größeren") Viren herausstellte, daß diese Filter für sie undurchlässig waren. Diese Schwierigkeiten waren durch die Konstruktion neuer Filter (Membranfilter aus Kollodium und anderem Material) und die ungefähre Bestimmung ihrer „wirksamen Porengröße" nicht aus der Welt zu schaffen.

Und so, wie die Eigenschaft der Filtrierbarkeit als Kriterium an Wert für die Beurteilung der Virusnatur in dem Maße verlor, wie sich mit der Technikverbesserung Schwierigkeiten einstellten, die empirischen Ergebnisse von der Art der Beobachtungsbedingungen zu separieren, erwies sich auch die Eigenschaft der Invisiblität mit der Vervollkommnung von Techniken als nicht zuverlässig für die Identifikation von infektiösen Agenzien als Viren, wie weiter unten verdeutlicht wird.

Ursprünglich war weithin angenommen worden, daß sich die biologische Einheitlichkeit der Viren aus ihrer dimensionalen Zusammengehörigkeit würde herleiten lassen. Noch in Texten der späten 30er Jahre stößt man mitunter auf Sätze, die einen Zusammenhang zwischen Größenunterschieden der Agenzien und der biologischen Eigenart derselben zum Ausdruck bringen. So behauptete beispielsweise Haagen in einem 1937 veröffentlichten Aufsatz: „Die dimensionale Begrenztheit nach oben stellt gleichzeitig eine biologische Trennung der Viruse von den übrigen Mikroorganismen dar, insofern als die Rickettsien sich schon in ihren kulturellen Ansprüchen deutlich von den ersteren unterscheiden" (1937: 465).[55] Jedoch war man schon auf einige („kleine") Bakterien gestoßen, die kaum sichtbar gemacht werden konnten, wohingegen es infektiöse Filtrate („große" Viren) gab, die sich lichtmikroskopisch beobachten ließen.

Bei gewissen Krankheiten, bei denen filtrierbare Viren involviert zu sein schienen, enthüllte das Mikroskop die Existenz sogenannter „Einschlußkörper". Borrel berichtete 1904 über das Vorkommen kleinster kopuskulärer Elemente bei Schafpocken und Geflügelpocken, die er als Erreger dieser Krankheiten betrachtete. Ähnliche Beobachtungsresultate wurden von Paschen (1906) mitgeteilt, der menschliches Pockenmaterial untersucht hatte, was die Annahme zuließ, daß wenigstens einige Viren mit gewöhnlicher mikroskopischer Technik sichtbar gemacht werden könnten. Dieser Entdeckung schloß sich zugleich eine lebhafte Suche nach morphologischen Elementen an. Solcherart Befunde wurden beispielsweise bei einer Viruskrankheit der Kanarienvögel (siehe Burnet 1933), bei Molluscum contagiosum[56] (Goodpasture/Woodruff 1931), bei Psittacosis (Levinthal 1930) und bei Ectromelia, einer Viruserkrankung der Maus (Barnard/Elford 1931: 530), aufgedeckt. Zur Benennung solcher Elemente führte von Prowazek (1911) den auch heute noch üblichen Ausdruck „Elementarkörperchen" ein. Lipschütz plädierte 1930 dafür, sie „Chlamydozoen" und „Strongyloplasmen" zu nennen. Dieser Vorschlag setzte sich aber nicht durch. Die „Elementarkörperchen" gaben den Anstoß für eine mehrjährige Debatte, in der darum gestritten wurde, ob diese Körper mit den wirklichen Erregern identisch seien. Einige Forscher vermuteten, daß es sich bei den verschiedenen Zelleinschlüssen um nichts anderes als besondere morphologische Virusformen handelte, die auf diese Weise ihrem intrazellulären Vermehrungsbedürfnis entsprächen. Die Viruspartikel griffen die Zelle an, verletzten sie, und im Ergebnis würden aus dem Zellenmaterial Einschlüsse gebildet. Andere Forscher sahen darin nur einen zellulären Reaktionsstoff. Die Partikel würden die Zelle durchdringen, die mit der Bildung eines plastischen Materials reagierte, das sich um das Virus zusammenschlösse und es partiell oder gänzlich ummantelte. Später verbreitete sich im Ergebnis moderner färberischer Differenzierbarkeit und der Gewebezüchtung die Auffassung, daß Virus und Zellveränderungen (Einschlußkörperchen) streng voneinander zu trennen seien (siehe Haagen 1937: 468).

Durch die Fortentwicklung optischer Apparate, die Verwendung ultravioletten Lichtes[57] und spezieller Färbeverfahren wurde die Sichtbarkeit von Virusarten weiter verbessert. In den 20er und 30er Jahren wurden neue Techniken wie zum Beispiel Dunkelfeldbeleuchtung und UV-Mikroskopie zugänglich. Viruspartikel konnte man indirekt dadurch sichtbar machen, daß man im Dunkelfeld des Mikroskops arbeitet, das heißt, die indirekte Beleuchtungsmöglichkeit zur Reflexion der seitlich auftreffenden Lichtstrahlen ausnutzt. Es konnte eine Menge stärker lichtbre-

55 Rickettsien wurden anfangs den Bakterien zugerechnet. Weil sie aber Filter passierten und sich nur intrazellulär entwickelten, betrachtete man sie später als eine Virusart mit spezifischen Merkmalen (zur Geschichte der Klassifizierung von Rickettsien siehe Weindling 1995: 81 f.). Diese Zuordnung gilt heute nicht mehr, weil sich Rickettsien von Viren durch ihren DNA/RNA-Gehalt sowie ihre Muraminsäure enthaltende Zellwand unterscheiden. Sie werden als Gruppe obligater, außerhalb lebender Zellen nicht kultivierbarer Zellparasiten bestimmt, die zur Klasse der gramnegativen Eubakterien gehört (siehe Scherf 1997: 405).

56 Ansteckender Hautpolyp.

57 Zu den frühen Versuchen, ultraviolettes Licht zu verwenden, siehe Köhler 1904.

chender Partikel in einer schwächer lichtbrechenden Grundmasse ausgemacht werden. So ließen sich Objekte als helle Lichtpunkte oder -flecken wahrnehmen. Auch der Gebrauch der UV-Mikrophotographie machte kleinere Teilchen eher sichtbar, als dies mit normalen lichtmikroskopischen Techniken möglich war, weil die Auflösung eines Mikroskops von der Wellenlänge des Lichts abhängig ist.[58] Doch mit diesen Mitteln konnte die Größe der Partikel nur indirekt erschlossen werden. Infolge des erhöhten Auflösungsvermögens machten sich Verunreinigungen in den Kulturen viel störender bemerkbar als bei Aufnahmen im gewöhnlichen Licht. Irgendeine andere morphologische Kontrolle war ja wegen der „Ultravisibilität“ des Agens gar nicht durchführbar, so daß sich nicht mit Sicherheit entscheiden ließ, ob das Gesehene der Erreger oder eine Verunreinigung war. Die Behauptung beispielsweise, daß die tiefschwarzen Gebilde, die sich auf der mit UV-Strahlen erhaltenen Photographie des aus dem infektiösen Materials der Maul- und Klauenseuche gewonnenen Filtrats entdecken ließen, die Erreger seien (siehe Frosch/Dahmen 1924 und Frosch 1924; Hinweis aus: Pfeiler/Simons 1925: 255, 256) und nicht die hellen Gebilde auf der Platte, war nicht zweifelsfrei nachvollziehbar. „Die stark gesteigerte Auflösungsfähigkeit kann”, so Pfeiler und Simons (ebenda), „so erwünscht sie auch dem Morphologen sein mag, der ätiologischen Erforschung filtrierbarer Virusarten unter Umständen verhängnisvoll werden ... Es ist nämlich bei dem heutigen Stande der bakteriologischen Kulturtechnik völlig unmöglich, Reinkulturen herzustellen, die außer dem Erreger in ihrem Medium keine anderen an der Kolloidgrenze stehenden Partikel enthalten, geschweige denn ‚optisch leer’ sind; vielmehr sind in solchen Kulturen unvermeidbar mehr oder weniger große Staub- und Nährbodenteilchen enthalten, möglicherweise auch noch andere lebende filtrierbare Mikroorganismen.” Es konnte ferner nicht ausgeschlossen werden, daß sich die Mikroorganismen durch die chemischen Wirkungen der ultravioletten Strahlen morphologisch verändern, daß sie während der Aufnahme weitgehend geschädigt oder abgetötet werden.

Zweibaum hatte in den frühen 30er Jahren mit Hilfe dieser Techniken bei der Untersuchung von Rous-Sarkomzellen etwas ganz anderes gesehen, als Barnard 1925 gesehen haben wollte (siehe weiter oben), nämlich reichliche Mengen an Fädchen, in denen kleinste, runde Granula eingelagert waren und die färberisch dargestellt und bei der Osmierung geschwärzt werden konnten.[59] Die Fädchen nahm er als bestimmte Zellorganellen wahr (Zellstrukturen, die in der Zelle bestimmte Funktionen erfüllen), und zwar als Mitochondrien (meist stäbchenförmige Organel-

58 Um deutliche Bilder von Viruspartikeln zu gewinnen, wurde auf eine Lichtquelle zurückgegriffen, deren Wellenlänge dem ultravioletten Teil des Spektrums entstammt und die nicht zu groß ist in Beziehung zu der Größenordnung des zu messenden Teilchens. „Außer einer monochromatischen ultravioletten Lichtquelle benötigt man natürlich ein Quarzlinsen- und Quarzprismensystem und eine Vorrichtung, die die Auffindung der gesuchten Objekte im sichtbaren Licht gestattet. Nachdem das Objekt mit sichtbarem Licht eingestellt worden ist, wird es durch errechnete Feineinstellung in den Brennpunkt der zur Aufnahme gewählten ultravio-letten Strahlen gebracht, und dann wird das dem menschlichen Auge unsichtbare Bild mit Ultraviolett-Licht-Dunkelfeldbeleuchtung photographiert” (Burnet/Andrewes 1933: 164).

59 Osmium ist ein zur Gruppe der Platinmetalle gehörendes Edelmetall, und „Osmiumsäure“ eine Verbindung, die in der Mikroskopie zum Anfärben und Härten biologischer Präparate verwendet wird.

len, die in allen eukaryotischen Zellen vorkommen, sich durch Teilung vermehren und eigenes genetisches Material besitzen und die Stoffumwandlungen und Formbildungsprozesse durchführen).[60] Die Zellorganellen würden, wie er berichtete, bei der Betrachtung im Dunkelfeld infolge der Einwirkung des Lichtes sehr bald in einzelne, kleinste, aufleuchtende Granula zerfallen und ließen sich nach diesem Zerfall von den Rous-Agenskörperchen optisch überhaupt nicht unterscheiden, was dafür spräche, daß die fädchenförmigen Elemente und besagte Körperchen bezüglich ihres chemischen Aufbaues und wohl auch in genetischer Beziehung sehr nahe verwandt oder identisch sein dürften (Zweibaum, 1933: 359). Bei einigen seiner Abbildungen könne man den Eindruck gewinnen, als ob die fädchenförmigen Mitochondrien aus diesen kleinen Granula durch Aneinanderreihung der letzteren hervorgingen. Nach Zweibaum sollen die Mitochondrien der Rous-Sarkomzellen gegenüber denjenigen der homologen Normalzellen Unterschiede aufweisen, was sich in ihrem färberischen Verhalten (Verhalten gegenüber Vitalfarbstoffen) und ihrem raschen Zerfall in kleine Einzelgranula schon unter der Lichteinwirkung bei Dunkelfeldbeobachtung kundtut. Auch Amies fand in der auf gleiche Weise wie das Rous-Agens (hochtouriges Zentrifugieren) gewonnenen Fraktion aus normalem Hühnergewebe (Leukozyten, Milzgewebe) kleinste Körperchen, die von den Rous-Agenskörperchen weder im Dunkelfeld noch bezüglich ihres färberischen Verhaltens unterscheidbar waren (Amies, a.a.O., S.141; siehe auch Graffi, a.a.O., 520).

Die bei der Dunkelfeldbeleuchtung entstehenden Beugungsbilder ermöglichten nicht, die Größe der sie hervorrufenden Partikel direkt zu bestimmen. Zur Feststellung der wirklichen Größe der Viruspartikel konnte auch die Betrachtung im gefärbten Präparat keine genauen Werte liefern. Man wußte, daß zum Beispiel in einem Giemsa-gefärbten Ausstrich die Infektionserreger einen viel größeren Durchmesser zu haben scheinen als im ungefärbten Präparat. Die umgebende Farbhülle bringt die Erreger ja erst in den Sichtbarkeitsbereich des Lichtmikroskops. So konnte aus einem gefärbten Präparat lediglich gefolgert werden, daß die Größenordnung der Partikel kleiner ist als die, die das gefärbte Präparat vorgibt.

Dadurch, daß 1939 ein unmittelbar sichtbarer Nachweis von Viren mit Hilfe der Elektronenmikroskopie gelungen war (Kausche, Pfankuch, Ruska 1939)[61], bei der an Stelle von Lichtstrahlen sehr schnelle Elektronenstrahlen treten, hörten keinesfalls die Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Natur des Virus auf. Schon bei den ersten Versuchen, biologische Objekte elektronenmikroskopisch abzubilden, wurden Schädigungen beobachtet. Und es wurden Ver-

---

60 Das heißt, sie weisen genetische Kontinuität auf, vermehren sich also ausschließlich durch Selbstteilung und besitzen autokatalytisches Wachstumsvermögen. Man nimmt an, daß sie im Laufe der Evolution aus in die Zelle eingewanderten Bakterien entstanden sind.

61 Bakterien und Viren gehörten zu den ersten Objekten der Elektronenmikroskopie. Weil die Durchdringungsfähigkeit der Elektronen äußerst gering ist, wurde die Nützlichkeit des Elektronenmikroskops eben zuerst an solchen kleinen und dünnen biologischen Objekten erwiesen (siehe Hoppe 1991: 330).

änderungen der Objekte beschrieben. Dies hatte bei vielen Biologen eine starke Skepsis gegenüber Ergebnissen des „Übermikroskops“ ausgelöst. Und so hatten Ruska et al. auch Gründe, sich bei der Präsentation ihrer „übermikroskopischen“ Aufnahmen vorsorglich mit dem möglichen Einwand auseinanderzusetzen, „daß unsere neu gefundenen Strukturen Kunstprodukte wären, die durch das Vakuum oder die Elektronenstrahlen zustande kämen. Insbesondere liegt ein solcher Einwand nahe, wenn bislang nicht bekannte Hüllen oder Kapseln an den Bakterien erscheinen“ (von Borries/Ruska/Ruska 1938: 923 f.). Für die Untersuchung biologischer Objekte mit Durchstrahlung stellten sich folgende Schwierigkeiten ein: „1. Das Präparat muß sich im hohen Vakuum befinden; das schließt die Untersuchung von Lebensvorgängen von vorneherein aus. 2. Das Präparat wird bei der starken Durchstrahlung leicht zu hoch erhitzt und durch die Strahlen zerstört. 3. Nach dem Durchgang durch das Objekt haben die Elektronen je nach der durchstrahlten Schichtdicke oder Präparatdichte verschieden große Geschwindigkeitsverluste erlitten. Elektronenstrahlen verschiedener Geschwindigkeit verhalten sich aber ähnlich wie Lichtstrahlen verschiedener Farbe in der Optik. Sie werden durch die Linse verschieden stark abgelenkt, so daß der chromatische Fehler der Linse eine gute Abbildung verhindert“ (Rüchardt 1938: 1836).

Der Einsatz der Elektronenmikroskopie schien das Bild von der Virusnatur eher zu trüben als zu schärfen. Die Resultate, die mit dem neuen Verfahren gewonnen wurden, nötigten, wie Ruska 1950 ausführt, zu der Einsicht, „daß die Virusarten keine biologische Zusammengehörigkeit zeigen. Sie erwiesen sich teils als makromolekulare Infektionsstoffe, teils als allerkleinste Organismen, teils als Gebilde, für die vorerst nur der unbestimmte Ausdruck Virus zur Verfügung steht.“ „Virus“ sei also kein Begriff der biologischen Systematik, sondern eine „Kollektivbezeichnung“ für verschiedenartige Agenzien. Bis zum Aufkommen der Elektronenmikroskopie hätte man noch Formen der kleinsten Mikroben in den Sammelbegriff „Virus“ eingeordnet. Aber 10 Jahre nach Beginn elektronenmikroskopischer Arbeiten seien alle Kriterien, die sich auf methodische Besonderheiten stützten und als grundsätzliche Grenzen galten, hinfällig geworden (Ruska 1950a: 223).[62]

Besonders bedeutsam war die Einführung der Gewebekulturtechnik, was zunächst nicht bedeuten mußte, daß man um die intrazelluläre Lage der Virusreplikation wußte, die sich mit dieser Technik berücksichtigen ließ. Dieses Verfahren diente zunächst lediglich dazu, das Virus im Gewebe zu konservieren, und sie gestattete anfangs bestenfalls, das Virus in einigen wenigen

62 Doch, so Ruska in einer anderen Veröffentlichung, obwohl „Virus“ kein Begriff der biologischen Systematik sei, „besteht dennoch das Bedürfnis nach einer Ordnung der vielfältigen Erscheinungsformen.“ Die Zusammenfassung aller filtrierbaren Virusarten in einer einzigen Ordnung „Virales“ und deren weitere Untergliederung in Unterordnungen, Familien, Genera und Spezies sei zwar in der gegenwärtigen Form „unbiologisch“. Doch befriedige sie das praktische Bedürfnis nach einer allgemeinen Verständigungsmöglichkeit (Ruska 1950b: 57).

Kulturpassagen in infektionstüchtiger Form weiterzuführen. Die Weiterentwicklung des Verfahrens ermöglichte dann schließlich die Dauerzüchtung von Virus, die zuerst Forschern gelungen war, die mit der Zellforschung völlig vertraut waren, so Carrel (1925), der bewiesen hatte, daß sich das Virus des Rousschen Hühnersarkoms in Gewebsexplantaten quantitativ vermehrt und dauernd in Kulturpassagen weiterführen läßt. Aber auch die Vervollkommnung der Züchtungstechniken brachte Probleme mit sich. Eine Unterscheidung der Viren von Bakterien danach, ob eine künstliche Kultivierbarkeit gelingt oder nicht, erwies sich als nicht zuverlässig genug, weil es einige Bakterien gab, die zum Wachstum besonderer Nährböden bedurften, wohingegen manche filtrierbare Erreger wie Mykoplasmen auch ohne unmittelbare Berührung mit lebenden Zellen gezüchtet werden konnten. Man stellte überdies fest, daß einige Virusarten bei Dauerzüchtung an Pathogenität einbüßten und daß Gewebe einige Virusmerkmale unterdrückten. Überhaupt war noch weitgehend unklar, welche Rolle dem Gewebe bei der Virusvermehrung zufällt. So war man sich bewußt, daß eine Einteilung nach der Affinität der Erreger zu den verschiedenen Geweben des Organismus und nach den klinischen Erscheinungen, die sie hervorrufen, nur eine behelfsmäßige sein konnte (siehe Seiffert 1938: 15). Sie war auch einer der ersten Versuche zur Systematisierung der Virusarten, geleitet von der Erfahrung, daß die Ansiedelung der Virusarten im Organismus einer Gewebespezifität zu gehorchen schien (Herzberg 1939: 17). Daß eine Virusvermehrung nur im Explantat gelang, bestätigte die schon vor der Viruszüchtung gewonnene Einsicht, daß zwischen Wirt und Virus sehr enge Beziehungen bestehen müssen. Doch blieb weiterhin offen, ob intra- oder extrazelluläre Virusvermehrung stattfindet. Nach wie vor waren zwei einander ausschließende Interpretationen möglich, entweder daß sich das Virus nach Art eines belebten Erregers von der Zelle ernährt und autonom vermehrt oder daß das Virus ein enzymartiger Stoff ist, dessen Regeneration nur durch die lebende Zelle möglich ist (siehe Hallauer 1938: 368). Die Unsicherheit setzte sich in der Virusforschung etliche Jahre fort. So vertritt Bedson in einer 1950 erschienenen Arbeit den schon früher verbreiteten Standpunkt, daß die verschiedenen Virustypen keine einheitliche Natur hätten. „Where is one to draw the line which is to separate the microbial midgets from the unorganized, nonliving, autocatalytic infective agents ? It is impossible to say be-cause, from the very smallest up to the largest virus, there is an unbroken series, not only of particle size, but also of complexity of structure; on merges into the next with no clear indication of a gap suggesting division of the group“ (1950: 18-19).

Doerr führte 1938 das nach seiner Meinung nicht zu rechtfertigende Festhalten am Verständnis des Virus als einer biologisch homogenen Entität darauf zurück, daß Methoden angewandt werden mußten, „welche mit den Forschungsmitteln der Mikrobiologie nur wenige Berührungspunkte haben; das muß sich schließlich in der Vorstellung auswirken, daß der besonderen und einheitlichen Methodik auch ein besonderes und einheitliches Objekt (also biologisch identi-

sche oder verwandte Objekte besonderer Art - K.L.) entspricht“, ein Schluß, der um so weniger zulässig sei, als es sich bei den verwendeten Methoden zunächst fast durchwegs um solche handele, die negativ zu charakterisieren seien, wie beispielsweise der Wegfall (licht-)mikroskopischer Untersuchung und die Ausschließung größerer Dimensionen durch die Filtration (Doerr 1938: 98; 13). Und einige Jahre später: Einheitlich sei das Objekt der Virusforschung lediglich durch die für seine wissenschaftliche Durchdringung erforderlichen Mittel, „also in methodologisch-technischer Hinsicht“, wenngleich es bis zu einem gewissen Grade begreiflich sei, „wenn sich aus der steten Anwendung identischer Forschungsmittel schließlich ungewollt die Vorstellung eines nicht bloß technisch, sondern ... namentlich in biologischer Beziehung homogenen Forschungsobjekts ergibt, eine Vorstellung, die man, wenn sie einmal Wurzel gefaßt hat, nachträglich zu rechtfertigen bestrebt ist, so gut dies eben gehen will“ (Doerr 1944a: 7). Doerr kritisiert in diesem Aufsatz, daß man entweder aus für einzelne Virusarten gültigen Überlegungen Schlüsse auf eine angeblich wesensverbundene Gesamtheit ableite, oder daß man sich nach mehr oder minder hypothetischen Merkmalen umsehe, welche man sämtlichen Virusarten zuschreiben könnte und die als Ausgangspunkte für Betrachtungen über die Natur derselben geeignet scheinen. In jedem Falle würde man zwecks generalisierender Aussagen von den Tatsachen abweichen (ebenda, 7 f.).

Daraus, daß die Gruppierungen der Virusarten, wie sie seinerzeit gebildet wurden, letztlich in den angewandten Forschungsmitteln verankert waren, folgt ganz zwingend, daß von Veränderungen der Methoden und Verfahrensweisen die Klassifikation nicht unberührt geblieben sein konnte. Die von Doerr 1944 beleuchtete methodologisch-technisch bedingte Einheitlichkeit des Objektes der Virusforschung wurde mit der Weiterentwicklung bzw. Anwendung neuer Techniken aufgelöst. Mit Wandlungen von Bedingungen der Faktenproduktion, der Spezialisierung, Verbesserung, Veränderung und der Einführung neuer experimenteller Bedingungen bzw. Verfahrensweisen konnten diese nicht mehr wie zuvor als Kohärenzbedingungen - als Bedingungen für die Herstellung von Ähnlichkeitsverhältnissen zwischen den untersuchten Agenzien - wirken.[63] In den 30er Jahren kamen deshalb auch immer mehr Urteile zum Stand der Virusforschung auf, wonach man sich mit der Entwicklung genannter und anderer Verfahren noch weiter von einem allgemeinen Verständnis der Virusnatur entfernt habe, statt sich ihr zu nähern. 1932 äußerte Rivers die Vermutung, daß das „Virus“ nur eine Sammelbezeichnung für ganz

63 Buchwald zufolge stärkt es die Robustheit einer Taxonomie, wenn diese sich nicht nur der Anwendung eines speziellen Instrumentes verdankt, sondern im Einklang mit vielen anderen Instrumenten steht, mit denen das Klassifikationsanliegen verfolgt wird, aber auf verschiedenen Wegen (1992: 44). Wie unser Fallbeispiel zeigt, kann aber zunächst das Gegenteil eintreten. Konnten zunächst Viren als filtrierbare, lichtmikroskopisch invisible und auf zellfreien Nährböden nicht züchtbare Agenzien beschrieben werden, so wurde im weiteren die Kohärenz der genannten Merkmale aufgeweicht. Beispielsweise gab es submikroskopische Erreger, die sich nicht filtrieren ließen, lichtmikroskopisch sichtbare Agenzien, die auf zellfreien Nährböden nicht kultiviert werden konnten u.dgl.m. Es bedurfte einer längeren Entwicklung, bis nach verschiedenen Techniken gewonnene Resultate einander bestätigten und so die Schaffung einer zufriedenstellenden Klassifikation begünstigten.

Verschiedenartiges sei, eine Bezeichnung, die sowohl „Mikromikroben“ als auch sehr kleine unbelebte Agenzien umfassen würde. „Die Trennungslinien (wonach Viren von Bakterien, Protozoen usw. geschieden werden konnten - K.L.) sind vielmehr jetzt noch verschwommener, als das um die Jahrhundertwende der Fall war“, so Doerr 1938 (1938: 25 f.). Und Seiffert im gleichen Jahr: „Virus ist kein wissenschaftlich begründeter biologischer Begriff, wie bisweilen geglaubt wird, sondern nur eine methodisch bedingte Sammelbezeichnung“ (1938: 1). Kausche 1939: „Bei dem heutigen Stande unserer Kenntnis scheint sich durch die Verfeinerung der Forschungsmethoden dieser Sammel-Begriff, Virus‘ dahingehend aufzulösen, daß man nun zu unterscheiden hat zwischen Arten, die einem Lebewesen mit den Eigenschaften der Vermehrungsfähigkeit, der Atmung und eines eigenen Stoffwechsels ähnlich sind, und solchen, die offenbar dieser Kennzeichen ermangeln und auf Grund ihrer Wirkungsweise und Wirkungsbedingungen den Wirkstoffen der chemisch-unbelebten Natur zuzurechnen sind“ (1939: 9f.). Und Blumenberg (1943: 629): „Dem Virusbegriff ist nur mittels des Namens die ihm fehlende Einheit verliehen, die Frage nach der Natur eines Virus muß in jedem Einzelfall von neuem gestellt und beantwortet werden.“ Die Gültigkeit des Konzeptes wurde auf den Prüfstand gestellt, weil die einzelnen Typen von filtrierbaren Viren stark in ihrer chemischen Natur differierten, was dank verbesserter Methoden herausgestellt werden konnte (so ließen sich beispielsweise mit der Perfektionierung der Zentrifugen die Viren besser von Begleitstoffen trennen und damit chemischen Analysen zugänglich machen). Man fand heraus, daß viele Pflanzenviren als relativ einfache Nukleoproteinmoleküle charakterisiert werden konnten, wohingegen Tierviren einen komplexen Aufbau zu haben schienen, sich also einem molekularen Konzept zu deren Verständnis entzogen, wie sich Ergebnissen chemischer und physikochemischer Untersuchungen entnehmen ließ (siehe Smadel/Hoagland 1942: 96). Dennoch traf die These, daß sich Pflanzen- und Tierviren in der angedeuteten Hinsicht voneinander unterschieden, nicht nur auf Zustimmung. Daß es beispielsweise nicht gelang, in Blätterauszügen erkrankter Pflanzen Merkmale wie beim Grippevirus zu erkennen, konnte Pirie zufolge auch an den seinerzeit angewandten Verfahren liegen (1946: 575).

Versuche, die Virusphänomenologie auf weitere invariante Merkmale zu fokussieren, um daraus eine stabilere, der „natürlichen Ordnung“ angenäherte Klassifikation zu entwickeln, scheiterten immer wieder. Gewonnene „Ähnlichkeitsbeziehungen“ zerfielen immer wieder mit weiteren empirischen Fortschritten: Geprüft hatte man u.a., ob sich aus der Analyse der Immunitätsverhältnisse, der Immunität gegen Virusinfektionen, der Antigenfunktionen (ob Viren eine bestimmte Antigenstruktur haben, die zur Bildung spezifischer Antikörper Anlaß gibt) und der serologischen Reaktionen der Virusarten invariante Merkmale gewinnen lassen, die sich wesentlich von den Verhältnissen unterscheiden, die man bei anderen übertragbaren Agenzien beobachten konnte. 1928 war von Schultz angenommen worden, daß keine Virusart imstande

sei, „komplementbindende“ Antikörper oder „Präzipitine“ zu bilden, und daß die sogenannten „viroliciden“ Immunstoffe die einzige für die Virusarten zugleich charakteristische Antikörperart darstellten (1928; zitiert nach Doerr 1938: 90 f.). Doch es wurde ermittelt, daß die immunisierende Kraft des Infektionsablaufes nicht davon abhängig ist, daß das Agens zu den Virusarten zählt. Die Bemühungen, aus dem Studium der Immunitätsverhältnisse allgemeine Gesichtspunkte biologischer Natur zu gewinnen, wurden von Doerr (1938: 86) insofern als erfolglos bewertet, als es nicht gelungen war, durchgreifende Differenzen zwischen Virusarten und anderen Infektionsstoffen zu ermitteln. Die Antigenfunktionen der Virusarten ließen grundsätzliche Abweichungen von den Antigenfunktionen anderer Infektionsstoffe bzw. Mikroben nicht erkennen.

Geprüft wurde auch, ob sich Viren von anderen Erregern auf Basis der bevorzugten Wirte abgrenzen lassen. Aber auch in dieser Hinsicht konnten keine grundlegenden Unterschiede ermittelt werden. Es war nicht möglich, Viren nach der Wirtsaffinität zu klassifizieren. Manche Viren ließen sich in mehreren Wirten vermehren, was zu der Schwierigkeit führte, daß oftmals für das gleiche Virus verschiedene Namen verwandt wurden (siehe Ruska 1950b: 16), andere konnten auch die Fähigkeit verlieren, einen bestimmten Wirt zu infizieren. Ebenso konnte auch ein und derselbe pflanzliche oder tierische Wirt durch zahlreiche Virusarten infiziert werden, die sich in anderer Hinsicht dimensional, morphologisch, chemisch, serologisch stark voneinander unterschieden (siehe Fraenkel-Conrat 1974: 11).

Ein weiterer Versuch bestand darin, Viren als eine separate Kategorie von infektiösen Entitäten zu bestimmen. So vertrat 1928 Rivers den Standpunkt, daß die Viren bei ihrem Wirt pathogene Wirkungen hervorriefen, die, obwohl nicht völlig verschieden von anderen Krankheiten, „yet sufficiently different from them in regard to phenomena related to proliferation and degeneration to warrant placing such agents in a group by themselves“ seien. Ausgehend von den als konsistent unterstellten Veränderungen gelangte er zu der Auffassung, daß in Viruskrankheiten ein „intimate type of parasitism exists“ (1928: 111). Ihm konnte später von Bedson entgegengehalten werden, daß sich das, was den Virusarten gemeinsam sei, auf der Ebene der virusbedingten Krankheiten nicht finden lasse: „ ...there is no fundamental difference in the clinical and epidemiological be-haviour of the diseases caused by these viruses which might lead one to think that some viruses were of an essentially different nature from others“ (Bedson 1950: 19). Auf die Symptomatologie ausgerichtete Einteilungen wurden von Andrewes mit dem Argument zurückgewiesen, daß Viruseigenschaften wie Virulenz, Mobilität und Persistenz zur Begründung einer Klassifikation schon wegen ihrer Variabilität weitgehend ungeeignet seien (Andrewes 1950: 165; zitiert bei van Helvoort 1994a: 216). Ruska hob hervor, daß das, was man auf diese Weise erhalte, keine „systematischen Gruppen“ seien. „Die durch verschiedene Virusarten hervorgerufenen gleichartigen oder ungleichartigen Krankheitssymptome können

unserer Auffassung nach weder dazu dienen, größere Virusgruppen zusammenzufassen, noch einzelne Arten in weit auseinanderliegenden Gruppen zu trennen. Erst wo morphologisch gleiche Virusformen vorliegen, können die durch sie hervorgerufenen ungleichen Krankheitsbilder zur Trennung nahestehender Virusarten dienen“ (1950a: 389). Schon vorher war der Symptomatologie eine wesentliche Rolle für die Erklärung der Virusnatur abgesprochen worden, weil es nach deren Maßgabe nur darum gehen könne, nach gemeinsamen Kennzeichen dessen zu suchen, wie die infizierten Organismen auf die Viren reagieren (siehe Gsell 1967).

Zu einigen Voraussetzungen, unter denen es zu einem Wechsel vom bakteriologischen zum molekulargenetischen Virusverständnis gekommen ist

Die Geschichte der Virusforschung im 20.Jahrhundert wird gewöhnlich als kontinuierlicher Prozeß geschildert, als eine Geschichte fortschreitender Enthüllung der Virusnatur (siehe Waterson 1978: xii; Hughes 1977: 75 ff.; zur Kritik dieses Konzeptes siehe van Helvoort 1994a: 187). Unsere Analyse des Fallstudienmaterials hat aber manches erkennen lassen, das von einem solchen Geschichtsbild wegführt. Insbesondere wurde gezeigt, daß Verfeinerung und Ausweitung der versuchstechnischen Mittel und Verfahren, worin gemeinhin die Gewähr für einen unaufhörlichen Fortschritt in der Erkenntnis der Natur gesehen wird, in betrachteten Zeitraum eher zu Rückschlägen geführt (zum Beispiel beim Aufbau der Virusklassifikation) und die Kluft zwischen den streitenden Parteien in der Virusforschung vertieft hatten. Mit dem „filtrierbaren“ Virus war etwas entdeckt worden, wovon sich nach Maßgabe der überlieferten Konzepte, die sich doch bei der Erforschung von Infektionskrankheiten zumeist bewährt hatten, kein Bild machen ließ, das alle Forscher hätten teilen können. Es kamen ganz verschiedene Interpretationen zur Natur dieser Erscheinung auf, die gegeneinander ins Feld geführt wurden. Ein experimenteller Beweis für dieses oder für jenes Konzept, den alle Forscher hätten anerkennen müssen, konnte von keiner Seite vorgelegt werden. Das heißt, die Entscheidung darüber, ob nun mit dieser oder jener Erklärung die „wahre“ Natur des Virus am treffendsten ausgedrückt wird, ließ sich auf empirischem Wege nicht „objektivieren“. Jede Version zur Deutung des Phänomens blieb angreifbar, der Fachöffentlichkeit vorgelegte Fakten ließen sich von Opponenten häufig wieder in Fiktionen umdeuten, indem sie die Abhängigkeit der Befunde von den Beobachtungsbedingungen, die lokale Situiertheit der Experimente, die forschungstechnische Bedingtheit der Merkmalszuschreibungen u. dgl. als Fehlerquellen ins Spiel brachten. So wurden seinerzeit oftmals von bestimmten Virusforschern mitgeteilte Befunde von anderen Forschern im Ergebnis eigener Versuche nicht bestätigt bzw. die Beobachtungen konnten nicht von allen mit dem Virus befaßten Wissenschaftlern nachvollzogen werden. Oftmals wurden gegenteilige Befunde mitgeteilt, oder die Befunde, die geprüft worden waren, wurden als Artefakte gewer-

tet. So wie für die Rechtfertigung konnten auch für die Ablehnung der debattierten Positionen Gründe verschiedener Art geltend gemacht. Zu Befunden, die zur empirischen Bestätigung eines vermuteten Zusammenhangs verwandt wurden, gesellten sich oftmals bald von anderen Forschern mitgeteilte negative Befunde. So sorgsam und überlegt die Techniken in den Versuchen auch eingesetzt worden waren, und ungeachtet dessen, daß jede Partei glaubhafte Gründe zur Vertretung ihrer jeweiligen Position darbieten und mit empirischen Belegen aufwarten konnte - was darin seine Erklärung findet, daß „the various opponents ‚construed' widely diverging research objects which they identified as the ‚virus'" (van Helvoort 1994a: 202) - sie boten zu keinem Zeitpunkt zwingende Gründe, die die Gegenpartei dazu gebracht hätten, endgültig von Artefaktvorwürfen Abstand zu nehmen.[64] Wir wollen dies anhand einiger Beispiele illustrieren:

Zur Verteidigung des Konzeptes, daß Viren endogen entstünden, wurden häufig Befunde mit der Behauptung vorgeführt, daß man bei Organismen, die gegen exogene Infektionen geschützt worden und damit auch in allen Teilen frei von Virus gewesen seien, zumeist nach Ablauf einiger Wochen dann doch reichlich Virus nachweisen konnte. Gegen das Konzept der endogenen Virusbildung ließ sich wiederum ins Feld führen, daß exogene Infektionen wegen technischer Unzulänglichkeiten bei den angestellten Versuchen gar nicht völlig auszuschließen seien und daß man mit Laboratoriumsinfektionen rechnen müsse (siehe Seiffert 1938: 9). Es gab genügend Verdachtsgründe dafür, daß das Virus schon von Anfang an in den Kulturen vorhanden gewesen war, aber in so schwachen Konzentrationen, daß es sich einer Identifikation entzogen hatte (siehe Smith 1936). Auf solche Entgegnungen konnten Forscher, die das Virus für eine Mikrobe hielten, nicht verzichten: Mit dem Verständnis des Virus als eines belebten Agens mußte auch für ihn der Satz von der Kontinuität allen Lebens gelten.

Der Mißerfolg bei den Versuchen, Atmungsprozesse bei Viren zu belegen, führten Forscher, die das Virus für ein Lebewesen hielten, lediglich auf noch vorhandene experimentiertechnische Unzulänglichkeiten bzw. darauf zurück, daß unter den gegebenen künstlichen Versuchs-

---

64 Wissenschaftliche Tatsachen, die Knorr-Cetina (1984, 1985a, 1985b), Collins/Pinch (1982) u.a. folgend aus Prozessen sozialer Konstruktion hervorgegangen sind, können wieder „dekonstruiert" werden. Die Verwandlung von Fiktionen in Fakten bzw. von strittigen Diskussionspunkten in unstrittige Fakten bezieht Latour auf einen Vorgang der „modalization". Über die Zuführung von Modalitäten zu Faktenbehauptungen gewinnen dieselben den Charakter von persönlichen Meinungen bzw. Spekulationen oder von Vorstellungen, die an lokale bzw. temporale Besonderheiten der Meinungsbildung gebunden sind. Ein Satz verliere an Fakt-Charakter, wenn die Leser dahin zurückgingen, wo der Satz entstanden sei, zu den Mündern und Händen derjenigen, die ihn aufgestellt hätten (Latour, 1987: 25). Latour spricht von einem Satz hinzugefügten „negativen Modali-täten", wenn eine Behauptung auf die Produktionsbedingungen zurückgeführt wird. Hingegen nennt er jene Sätze „positive Modalitäten", die eine Behauptung von ihren Produktionsbedingungen wegführen, wodurch die Behauptung den Status eines Faktes gewönne (ebenda, 23; siehe auch Latour/Woolgar 1980: 79 ff.).
„Scientists in current controversies construct and employ histories of medicine, technology, and science to support their arguments or to deconstruct opponent's arguments ... This is more than a debating strategy. Constructing history is one means by which scientists (re)construct rules for verifying facts and findings; that is, constructing history is part of the verification process in science" (Fujimura 1996: 53).

bedingungen das Virus eventuell geschädigt worden sei (siehe Seiffert 1938: 7). Hingegen sahen Opponenten in dem Mißerfolg etwas, das gegen eine lebendige Natur des Agens sprach.

Der Behauptung, aus phagenfreien Kulturen (Ruhr, Typhus, Coli u.a.) nach einigen Passagen zahlreiche Phagen erhalten zu haben, was ein Beleg dafür sein sollte, daß die bakterienauflösende Erscheinung aus Bakterien allein entsteht (daß die Auflösung durch ein von den Bakterien selbst hergestelltes Autolysin bewirkt wird), konnte immer wieder entgegengehalten werden, daß viele Kulturen von vornherein Bakteriophagen enthielten, die oft nur schwer nachzuweisen seien. Auch die von d'Herelle behauptete völlige Bakterienauflösung wurde nicht einhellig bestätigt. So war es beispielsweise Gildemeister, der - wie weiter oben angegeben – das von d'Herelle entdeckte Phänomen zu den Variabilitätserscheinungen der Bakterien rechnete, weder durch mikroskopische Beobachtung noch durch Anwendung histologischer Technik möglich gewesen, dieses Resultat zu reproduzieren (1923: 184 f.).[65]

Immer wieder wurden die Maßstäbe zum Streitfall gemacht, an denen die Zuverlässigkeit des Ausschlusses von Zellresten aus Tumorfiltraten gemessen wurde, die Zuverlässigkeit solcher Verfahren wie der Filtrierung, Pulverisierung oder des Einsatzes (zellauflösenden) Glyzerins bei der Behandlung von Tumormaterial vor dessen Überimpfung auf gesunde Tiere. Forscher, die in der Zelle den Ursprung des Virus sahen, konnten einwenden, daß, auch wenn sich in den Filtraten Krebsnester oder mikroskopisch als tumorverdächtig erkennbare Stellen nicht auffinden ließen, nicht auszuschließen sei, daß in der Zirkulation noch einzelne Krebszellen vorhanden gewesen waren und diese ihren Charakter innerhalb der möglichen Grenzen geändert hatten. Oder man berief sich auf Erfahrungen, daß erhebliche Mengen von Krebszellen in Form von Geschwulstbrei eingespritzt werden müssen, um eine Tumorbildung zu bewirken. Es gab immer wieder Anlässe, Behauptungen anzugreifen bzw. verteidigen zu müssen, daß eine Geschwulstübertragung durch zellfreie Filtrate in Gang gesetzt und damit die Virusbedingtheit von Krebserkrankungen gezeigt worden sei.

Aussagen darüber, daß mittels Zentrifugation aus infektiösem Saft des Rous-Sarkoms gewonnene Viruselemente untereinander von gleicher Größe seien und sich in gefärbten Präparaten des ausgeschleuderten Bodensatzes als Körnchen zeigten, wurden u.a. mit dem Argument in Zweifel gezogen, daß der Umstand, daß sämtliche Teilchen untereinander gleich groß oder annähernd gleich groß sind, eine natürliche Folge der Technik des fraktionierten Zentrifugierens sei. Daß die unterstellte morphologische Homogenität der Viruselemente mit den Zentrifugierungsversuchen erzeugt worden wäre, wurde zum Beispiel mit folgenden Argumenten begründet: Man könne aus normalen Gewebsextrakten durch Ausschleudern (15000 Umdrehungen

65 Später brachte er in einem Vortrag zum Ausdruck, daß er sich nun doch von der völligen Bakterienauflösung habe überzeugen lassen müssen (1923: 184 f.).

pro Minute) winzige Körperchen von gleicher Größe erhalten, die in jeder Hinsicht den Elementarkörperchen glichen, die man mit derselben Technik aus einem aktiven zellfreien Geschwulstsaft (Rous-Sarkom) gewinne. Diese Träger der spezifischen Viruswirkung unterschieden sich in keiner Weise von anderen verunreinigenden Partikeln gleicher Dimension (siehe Fraenkel/Mawson 1937).

Diese Beispiele mögen genügen, um zu illustrieren, daß sich die Rätsel, die die Natur des Virus den Forschern im betrachteten Zeitraum aufgab, nicht gemäß den empirischen Erfolgen (in der Bakteriologie, der Pflanzenpathologie usw.) fortschreitend entwirren ließen. Die Verbesserung der forschungstechnischen Bedingungen, die Anhäufung empirischer Daten, die wachsende Anzahl von Virusentdeckungen - Ende der 30er Jahre waren schon weit über 100 durch filtrierbare, aber lichtmikroskopisch nicht nachweisbare Erreger hervorgerufene Krankheiten bekannt (Heilmann 1940: 65) - führten eher zur Verunsicherung dessen, was man von der Virusnatur schon zu wissen glaubte. Es schien mit der Weiterentwicklung der verwendeten Verfahren immer weniger möglich zu sein, zu sagen, wie Viren in einem ganz allgemeinen Sinne begriffen werden müßten, gleich, ob es sich nun um Tier- oder Pflanzen-, um „große“ oder „kleine“ Viren handelte. Kontroversen zum Virusverständnis wurden durch die empirischen Erfolge nicht entschärft, nicht schrittweise abgebaut, sondern immer wieder neu entfacht.[66]

Es ist nun zu fragen, wie es zum modernen (molekulargenetischen) Verständnis der Virusnatur gekommen ist, wenn es sich aus den empirischen Fortschritten der Virusforschung allein nicht ergeben haben kann. Zu einer erschöpfenden, am wissenschaftshistorischen Material geprüften Antwort auf diese Frage sieht sich der Autor dieser Zeilen noch nicht in der Lage. Dazu sind weitere aufwendige Studien erforderlich. Doch soviel läßt sich immerhin schon sagen, daß zur Herausbildung des modernen Virusverständnisses ein Prozeß beigetragen hat, in dem sich Virusforscher Begriffe aus anderen Disziplinen (der Vererbungsforschung, der Biochemie und anderer Gebiete) zunutze machten, um der Interpretationsprobleme Herr zu werden und die Positionen zu festigen, die sie in den Debatten jeweils vertraten. Sie bezogen das „Gen“ , das „Makromolekül“ oder die „Nukleinsäure“ in die Auseinandersetzungen ein. Das machte das Virusphänomen auch für Genetiker, Chemiker usw. interessant, und der Streit um dessen wahre Natur griff über den Kreis der Virusforscher hinaus.[67] Damit wurde eine Entwicklung eingelei-

66 Konsens geht im Verständnis der neuen Wissenschaftssoziologie aus einem Konstruktionsprozeß hervor. „Since the settlement of a controversy is the cause of Nature‘s representation, not its consequence, we can never use this consequence, Nature, to explain how and why a controversy has been settled“ (Latour 1987: 258).

67 „Ursprung und Wesen des Lebens zu ergründen, war und bleibt letztes und höchstes Ziel der Wissenschaft, und die Eigenschaften der virusartigen Infektionsstoffe, vor allem die minimalen und im Minimalen doch auch wieder begrenzten Dimensionen ihrer Einheiten berechtigen zu der Erwartung, diesem Ziele näherzukommen. Nur so ist es verständlich, daß die vom Spezialisten erzielten Ergebnisse so rasch das Interesse weitester Kreise zu erwecken vermochten, und daß sich nicht nur Biologen, sondern auch Chemiker und Physiker mit der ‚wahren Natur der Virusarten‘ zu beschäftigen begannen“ (Doerr 1944a: 1).

tet, an deren Ende man die entlehnten Begriffe in einem theoretisch geordneten Verhältnis zueinander vorfindet, wie es in der modernen Fassung des Virusbegriffs zum Ausdruck kommt, ein Verhältnis, das jedoch das *Resultat* eines längeren Entwicklungsprozesses und nicht dessen Voraussetzung gewesen ist, der sich die Forscher erst Schritt für Schritt bewußtgeworden wären. Zunächst wurde das „Virus" von einzelnen Forschern nur als etwas vermutet, das dem „Gen", dem „Makromolekül" oder etwas anderem *ähnlich* sei, wobei es eine Frage freien Ermessens war, ob man sich von solchen allein auf konzeptioneller Ebene konstruierten Ähnlichkeitsverhältnissen[68] leiten ließ oder nicht.

Die Motivation zu solchem Tun erwuchs aus der in den schier endlosen Debatten geborenen Einsicht, daß aus der überkommenen Praxis der Erforschung von Virusinfektionskrankheiten ein allgemein gebilligtes Verständnis der Virusnatur kaum hervorgehen würde. Mit nach Maßgabe dieses oder jenes Konzeptes strukturierten experimentellen Ergebnissen und Beobachtungen schufen sich die verschiedenen Parteien ihre je besonderen Erfahrungsbereiche, aus denen sie dann Belege zur Rechtfertigung ihres Konzeptes schöpften. Indem jede Seite ihre Herangehensweisen perfektionierte, wurde die Trennlinie zwischen den Parteien schärfer gezogen, radikalisierten sich die Kontroversen. Aber in diesem Prozeß wurden zugleich Bedingungen angereichert, die Forscher dazu anhielten, nach neuen Referenzaspekten des Forschens Ausschau zu halten, nach denen das Virusphänomen anders beobachtet und bewertet werden konnte, als es in der herkömmlichen Tätigkeit üblich war. Mit dem Perspektivenwechsel – mit der Betrachtung der Viruserscheinung von der Warte „Außenstehender" (Genetiker, Chemiker, Physiker usw.) – war die Erwartung verknüpft, daß sich so die Kontroversen darüber beenden ließen, ob Viren zu den Lebewesen zu rechnen oder als eine lösliche Substanz oder ein Enzym aufzufassen sind.

Daß Virusforscher Begriffe dieser oder jener Disziplin zur Bewältigung von Erklärungsproblemen zu Rate zogen, läßt sich nicht als zwangsläufige Konsequenz sehen, die sie aus den Ergebnissen ihrer empirischen Arbeit hätten ziehen müssen (anderenfalls könnte von einem Wechsel der Perspektiven keine Rede sein).[69] Es handelte sich um Begriffe, die unabhängig vom Kontext der Virusforschung entstanden waren. „...our knowledge of viruses", so Darlington Anfang der 50er Jahre in einem Rückblick, „has grown up in the same half century as genetics. But the concepts used have been quite independent until recently" (1951: 321). Dafür, daß die Gleich-

68 Dies im Unterschied zu den Ähnlichkeitsverhältnissen in den frühen Klassifikationen. So wurden beispielsweise gewisse Krankheiten von Menschen, Kühen, Pferden, Schafen und Schweinen unter dem Begriff „Pocken" zusammengefaßt, weil sie darin einander ähneln, daß sie alle durch Hautausschläge gekennzeichnet sind. Sie erscheint aus heutiger Sicht als fehlerhaft. „Several of these diseases were indeed caused by pox-viruses, but the deficiencies of this symptomatological classification are highlighted by the inclusion of chickenpox and the ‚great pox' (syphilis) in the same category", wie Fenner ausführt (1988: 3).

setzung des Virus mit dem Gen wie auch mit dem Makromolekül und anderen Begriffen nicht direkt aus der empirischen Erfahrung resultierte, die man beim Umgang mit dem Virus gewonnen hatte, spricht folgendes:

Es handelt sich um Begriffe, die noch sehr umstritten waren. Die Beantwortung der Frage, ob Viren „Organismen oder ... chemische Moleküle sind ... , (ist) sehr schwierig, da über die Definition dieser beiden Grundbegriffe weder in der Chemie noch in der Biologie eine allgemein gültige Auffassung besteht", so Schramm (1942b: 791).[70] Zur Anwendbarkeit des Molekülbegriffes, der von dem Verhalten einfacher chemischer Verbindungen abgeleitet worden war, auf hochpolymere organische Naturstoffe und speziell auf die kolloidal löslichen Proteine gab es kein einmütiges Urteil. Doerr zufolge, war es dem „freien Ermessen" anheimgegeben, ob man bei Proteinen von Riesenmolekülen oder von Molekelaggregaten sprechen wollte, „zumal über die Bindungen, welche die Einheiten zusammenhalten, nicht mehr bekannt ist, als daß sie ziemlich locker zu sein scheinen und leicht gesprengt werden können" (Doerr 1944a: 11). Ebensowenig gab es zum Genbegriff eine allgemeinverbindliche Fassung, so daß es auch in dieser Hinsicht jedem Forscher überlassen blieb, dem Virus eine Ähnlichkeit mit dem Gen zu bescheinigen oder abzusprechen. „ ... je nach der aprioristischen oder fachlichen Einstellung (wurden) bald die gemeinsamen, bald die differierenden Momente in den Vordergrund gerückt ..." (eben-

---

69 Für die Analyse eines solchen Prozesses, der von der Schaffung neuer Bezugspunkte des Forschens eingeleitet wurde - die sich der Entlehnung fremddisziplinärer Konzepte verdankten - und der im weiteren zu einem neuen kohärenten Wissen führte, ist die Rezeption des Fleckschen Erbes sehr hilfreich. Die Herstellung von Beziehungen zwischen Begriffen verschiedener Disziplinen, die er am Beispiel der Syphilisforschung untersucht hat, beschreibt er als „aktive Kopplungen", wobei er sich bei der Erklärung, warum sich gerade diese und nicht andere Kopplungen ergeben hatten, auf den kulturhistorischen Kontext bezieht, der seinerzeit die Biografien der beteiligten Forscher bestimmte. Mit „aktiven Kopplungen" wird zum Ausdruck gebracht, daß interdisziplinäre Verknüpfungen, die die Herausbildung einer neuen Disziplin bzw. eines neuen wissenschaftlichen Spezialgebietes einleiten, durch Unbestimmtheit gekennzeichnet sind. Auf eine solche Unbestimmtheit macht Fleck im Hinblick auf die interdisziplinäre Entstehungsgeschichte der Serologie aufmerksam. Er führt aus, daß der moderne Syphilisbegriff nicht die logisch einzige Möglichkeit gewesen sei. Man hätte, wenn die Pioniere dieses Gebietes auf andere Verknüpfungen als jene verfallen wären, die sie dann realisiert hatten, auf vollkommen andersartige Krankheitseinteilungen kommen können, damit auch auf andere Krankheitseinheiten, unter denen die Syphilis als Krankheitseinheit in den Abgrenzungen, wie sie heutzutage gelten, gar nicht zu finden wäre (<1935> 1980: 32 f.). Fleck erklärt besagte Kopplungen als „Verknotungspunkt der Entwicklungslinien einiger Kollektivvorstellungen..." Im weiteren funktionierten sie als Bedingungen der Erkenntnisarbeit, die darin bestehe, die „zwangsläufigen Ergebnisse" festzustellen, die sich bei den gegebenen Voraussetzungen ermitteln ließen. Um glaubhaft zu machen, daß die Bezugnahme auf Begriffe anderer Disziplinen zu den gebotenen Voraussetzungen gehört, um das Forschungsanliegen zu erfüllen und die Forschungsobjekte adäquat zu erfassen, müssen die Folgeannahmen, die sich daraus herleiten lassen - die „passiven Kopplungen", wie man sie nach Fleck nennen kann (ebenda, 56) - , empirisch untermauert werden. Die Voraussetzungen „entsprechen den aktiven Kopplungen und bilden den kollektiven Anteil des Erkennens. Die zwangsläufigen Ergebnisse gleichen den passiven Kopplungen und bilden das, was als objektive Wirklichkeit empfunden wird" (ebenda).

70 Staudinger, der als Begründer der makromolekularen Chemie gilt, war zunächst eine allgemeine Anerkennung verwehrt worden. Weder Organiker noch Kolloidchemiker gingen auf seine Vorstellungen zu den polymeren Strukturen ein, zumal es auch seinerzeit wenig attraktiv erschien, sich mit der „Schmierenchemie" zu befassen (siehe Staudinger 1961: 77). Mit Beginn der 20er Jahre wurde wohl versucht, eine neue physikalische Methode auf Probleme der Strukturaufklärung organischer Hochpolymerer anzuwenden. Die Anwendung dieser Methode, der Röntgenstrukturanalyse, führte aber zu widersprüchlichen Ergebnissen, die sowohl für als auch gegen Staudingers Vorstellungen sprachen.

da, 63). „Gewiß ist (nur), daß man Gene nicht ‚sehen‘ kann“, wie Geitler Ende der 30er Jahre festzustellen sich genötigt sah (1939: 144), und so mußten natürlich auch all die Eigenschaften, in denen man Analogien zu den Virusarten erblicken wollte, hypothetisch sein. Es war noch fraglich, ob Gene überhaupt real oder bloße Fiktionen bzw. substanzlose Entitäten sind (siehe Morgan <1933> 1965: 315), zumal man sich auch der Wege zu ihrer empirischen Erforschung nicht sicher war, die hätten beschritten werden können. „ ... das von der Genetik in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts verwendete Material (gestattete) weder, die Substanz (die Gene - K.L.) zu untersuchen noch ihren Wirkungsmechanismus zu erforschen“, so Jacob (1972: 278). Und Schrödinger (1951: 13): „Nach der Wiederentdeckung der Mendelschen Regeln ... hatte sich die Wissenschaft der klassischen Genetik herausgebildet, die ... sozusagen alles über die Fähigkeiten des Erbmaterials in Erfahrung gebracht hatte, aber nichts über die Natur der Gene selbst wußte.“

Deshalb gab es natürlich auch etliche Forscher, die eine Ähnlichkeit des Virus mit dem Gen oder dem Makromolekül bestritten. So hielt es beispielsweise Darányi für abwegig, in Viren lediglich Makromoleküle zu sehen, „da Molekül ein chemischer Begriff ist und keine Lebenseinheit. Das Eiweißmolekül lebt nicht. Um leben zu können, muß es auch andere Stoffe (Lipoide, Salze, Kohlenhydrate usw. – K.L.) enthalten, obgleich hierdurch seine Größe nicht wesentlich verändert wird“ (Darányi 1937: 1267). Auch Doerr (1944a: 49) wandte sich gegen das Riesenmolekül-Konzept. Es sei absurd, beispielsweise den Erreger der Psittacose als Riesenmolekül zu deuten. „Nicht nur die Größe dieser Elemente ... wäre mit einer solchen Auffassung unvereinbar, sondern auch der ... hochgradige Pleomorphismus“. Und Befürwortern der Gleichsetzung des Virus mit dem Gen wurde u.a. entgegengehalten: Gene finde man „in jedem lebenden Organismus, der sich fortpflanzt und seine Eigenschaften an seine Nachkommen weitergibt. Virusproteine ... kommen nur in kranken Organismen vor. So gestellt, ist die Frage nach der Analogie dieser beiden Elementareinheiten also falsch“, so Kausche (1939: 73). Doerr hielt Forschern, die an der vermuteten Ähnlichkeit des Virus mit dem Gen festhielten, vor, sie hätten „alle Einwände, welche sich der Identifizierung von Viruspartikel und Gen entgegenstellen, durch hemmungsloses Türmen von Hypothesen zu überbrücken gesucht“ (1944a: 69).

Anhänger des mikrobischen Virus-Konzeptes sahen im Rückgriff auf den Gen-Begriff der Vererbungsforschung eine Möglichkeit, das ihnen von ihren Kontrahenten vorgehaltene Argument zu entkräften, daß sich die Winzigkeit der filtrierbaren Viren mit der Komplexität und Qualität der Organisation nicht vereinbaren lasse, die gemeinhin als Merkmale von Lebewesen galten. Wie konnte ein so winziges Partikel wie das Virus all jene Teilstrukturen beinhalten, die die Träger der mannigfaltigen Lebensfunktionen (Atmung, Assimilation und Dissimilation, Vermehrung, Vererbung) sind? Burnet und Andrewes wiesen 1933 darauf hin, daß das einzelne Virusteilchen der Maul- und Klauenseuche nicht größer als 10-20 Hämoglobinmoleküle sein

könne. Sie fanden es schwierig zu verstehen, wie ein Partikel, das aus so wenigen Molekülen besteht, so organisiert sein kann, „um alle komplexen Funktionen eines lebenden, selbständigen Organismus erfüllen zu können" (1933: 167).[71] Die These, daß das Virus dem Gen ähnlich sei, schien nun solche Fragen gegenstandslos zu machen: So klein Gene auch sind, Vererbungsforscher sprachen ihnen den Rang von Lebenseinheiten zu. Sie wurden nicht nur als bloße Bestandteile der Zellsubstanz, sondern als eine Fundamentaleigenschaft der lebendigen Substanz dargetan.[72] An geeigneten Objekten (Gameten von Drosophila melanogaster) waren Anfang der 30er Jahre Durchmesser des Volumens der Gene ermittelt worden, die den Dimensionen der kleinsten bis mittelgroßen Viruselemente entsprachen, womit ein Berührungspunkt gegeben war. Auch gewisse Eigentümlichkeiten des Bakteriophagen, die den Anhängern der Lebewesentheorie Schwierigkeiten bereitet hatten, ließen sich, so Bail 1925, im Lichte des Genbegriffs erklärbar machen: Gene nähmen „in der neueren Erblichkeitsforschung wirklich eine sehr selbständige Stellung ein, erscheinen fast wie Organismen im Organismus", wie er (bezugnehmend auf einen von Muller 1922 verfaßten Aufsatz) schreibt. „Dadurch werden Eigentümlichkeiten des Bakteriophagen verständlich, die ihn einerseits einem Organismus ähnlich erscheinen, anderseits wichtige Kennzeichen eines solchen vermissen lassen", wie das Fehlen einer selbständigen Vermehrung (1925: 15). „Es scheint", so Darányi 1937, „als ob eine solche Einheit als Gen, Virus, Phag im allgemeinen die kleinste Einheit des Lebens ist" (1937: 1267). Der analogisierende Rückgriff auf das Gen-Konzept wurde dadurch gefördert, daß die Vererbungsforschung den Genen einen hohen Grad von Autonomie und Stabilität zuerkannte, der mit einer gewissen, alle Organismen auszeichnenden Plastizität einherging. Die Gene konnten unter artifiziellen Bedingungen (beispielsweise durch Bestrahlung) zur Variation veranlaßt werden, so wie sie auch spontan variieren (Mutation). Und in physiologischer Hinsicht bot sich das Wachstum der Gene in den Zellen als Vermehrung individueller Einheiten dar, worin etwas der Virusvermehrung sehr ähnliches gesehen werden konnte. Und daß die Gene im Verlaufe der Vermehrung - beurteilt nach ihrer phänotypischen Auswirkung - eine erhebliche Zähigkeit in der Bewahrung ihrer Eigenschaften bekundeten, kombiniert mit einem gewissen Grad von Veränderlichkeit, wie er in den spontanen und experimentell induzierten Mutationen zum Ausdruck kommt, half Virusforschern, sich den Zusammenhang zwischen konstanten Eigenschaften des Virus und der Stabilität bzw. Veränderlichkeit der Symptome verständlich zu machen (siehe Melchers 1960: 97).[73] Den Grund hierfür sah Kausche darin, daß die Viren

71 Sie rechneten aber zugleich mit unüberwindlichen Schwierigkeiten bei einem Versuch, „die ganzen komplizierten Erscheinungen der Viruskrankheiten als durch ein nicht korpuskulär organisiertes Agens hervorgerufen zu deuten" (ebenda).

72 „... a gene is a minute organic particle", wie Demerec wenige Jahre vorher ausführt (1935: 271), „probably a single large molecule, possessing the power of reproduction, which power is one of the main characteristics of living matter. Changes in gens (mutations) are visualized as changes or re-arrangements within molecular groups of a gene molecule."

73 „Die Mutationen der Viren manifestieren sich in veränderten Krankheitssymptomen" (Melchers 1960: 97).

ebenso wie die Gene im Organismus „eine Reaktionskette einzuleiten vermögen, an deren Ende ein manifest gewordenes Merkmal, eben das Symptom, steht“ (Kausche 1940: 362).

Entwicklungen der experimentellen Vererbungsforschung schlugen sich auch in der Krebsforschung nieder. Zunächst gelangten die klassischen Ideen der Genetik zur Geltung: Eines der vorherrschenden Themen war die Idee, daß durch pathologische Zellteilungen Zellen entstehen können, die weiter lebens- und vermehrungsfähig sind und die Eigenschaften besitzen, die sich an Geschwulstzellen beobachten lassen, daß es möglich ist, daß ein Faktor innerhalb der Zelle existiert, der an der Tumorbildung wesentlich beteiligt ist. Anfang dieses Jahrhunderts nannte man diesen Faktor „Chromosom“ (bei der Kernteilung beobachtete Strukturen). Und so wurde Krebs als etwas interpretiert, das von mißgebildeten Chromosomen im Zellkern abhängig sei (siehe Boveri 1914; ders.,1929). Im einzelnen besagt dieser (als „somatische Theorie der Zellmutation“ beschriebene) Ansatz etwa folgendes: Durch chronische Reizung wird eine bestimmte Änderung im Chromosomengehalt der Zellen hervorgerufen, was die abnorme Wucherung, die Emanzipierung der Geschwulstzellen von den übrigen Körperzellen, die Änderung der Zellfunktion, die Vererbung der neuen Eigenschaften auf alle aus solchen Zellen neuentstandenen Zellen erklären soll. Als später die auf den Chromosomen liegenden Gene die Träger der Erbanlagen sein sollten, statt das ganze Chromosom als eine einzelne Entität aufzufassen (siehe Sutton 1902; Hinweis aus: Jahn et al.1982: 465 f., 737; Boveri 1909), konnte Krebsbildung, ausgehend von der allgemeinen Vorstellung, daß es sich bei ihr um eine irreversible Veränderung der vererbbaren Charakteristika einer Zelle handele, nunmehr als Mutation von Genen gesehen werden. Es wurde eine genetische Übertragung von Geschwulstmerkmalen ins Auge gefaßt.[74]

Jene Forscher, die der Anschauung zuneigten, daß das Virus kein lebender Organismus, sondern ein enzymartiger Stoff sei, und daß es eines Tages gelingen werde, ein chemisch reines Virus zu gewinnen, erhofften sich vor allem von Fortschritten der Makromolekularchemie eine Erweiterung der Kenntnisse zur Virusnatur (siehe Schmidt-Lange 1943: 711). Wenn es auch eine diskutable Überlegung war, daß die Virusproteine ebenso wie jene anderer Eiweißkörper aus einer Anzahl von gleichen Untereinheiten zusammengesetzt seien, gab es doch keine Übereinstimmung in der Auffassung der Struktur, Größe und dem gegenseitigen Verhältnis der Einheiten. Die Biochemie war in den ersten Jahrzehnten des 20.Jahrhunderts maßgeblich auf die Kolloid- und Aggregattheorie der lebenden Eiweiße festgelegt, die besagte, daß Proteine und Proteide im Protoplasma lebender Zellen als Aggregate kleiner Moleküle vorlägen. Verbreitet war die Vorstellung, daß das Kolloidstadium der Eiweißverbindungen als Spezifikum der lebenden Zellen zu betrachten sei, auf das die chemischen Gesetze nicht voll anwendbar seien. Und so gab es seinerzeit auch keinen vertretbaren Grund dafür, die physiologischen Prozesse der Zelle, die intrazellulären Erscheinungen und die Funktion des Zellkernes bzw. seiner stoff-

lichen Komponenten konsequent auf chemische Gesetzmäßigkeiten zurückzuführen (siehe Olby 1974: 19). Für die Theorie der endogenen Virusproduktion ließ sich ein Zugewinn an Plausibilität erwarten, wenn es tatsächlich gelingen sollte, einige Virusarten in Form von makromolekularen Proteinen darzustellen, das heißt, von Proteinen, deren große Moleküle im Lösungszustand sich mit den Viruselementen identifizieren lassen. Die Annahme, daß Viren spontan in Wirtskörpern aufträten, ohne daß es exogene Infektionen gegeben habe, gewann an Anziehungskraft, nachdem es Stanley 1935 gelungen war, das Tabakmosaikvirus in kristalliner Form darzustellen. Das Virus bot sich ihm als etwas dar, das sich in allen Eigenschaften wie ein chemisch reiner Eiweißstoff verhielt, was dem Verständnis des Virus als eines Lebewesens zuwiderlief. Isolierten Eiweißmolekülen ließen sich ja die Fähigkeit zur Ernährung, Vermehrung, Vererbung und Anpassungsfähigkeit absprechen Die Fähigkeit, zu kristallisieren, wurde Organismen im allgemeinen abgesprochen. Man verwies darauf, daß der Aufbau eines Kristallgitters eine weitgehende Übereinstimmung und eine große Regelmäßigkeit im Aufbau der Einzelteilchen voraussetzt, die chemische Zusammensetzung des Agens müßte sich aber, sollte die Lebewesen-Theorie richtig sein, durch eine gewisse Variabilität bzw. die Viruspartikel müßten sich durch eine gewisse Heterogenität auszeichnen.

Mit der Entlehnung von außerhalb der Virusforschung vorgefundenen Begriffen kam es nicht sogleich zu einer Einebnung der Kluft zwischen den verschiedenen Gruppen dieser Forschungsrichtung. Die Fronten verhärteten sich eher noch, es kam zu einem Aufeinanderprall genetischer und biochemischer „Erfahrungsbereiche“ bei der Deutung und Erforschung der

74 Mit diesem Konzept ließ sich jedoch, wie Hildebrand 1939 einwandte, die lange Latenzzeit bei der Tumorbildung nach dem Kontakt mit Chemikalien nicht in Übereinstimmung bringen. Wie konnte eine Mutation, die doch eine unmittelbare Veränderung bedeutete, mit der langsamen Entwicklung von Tumoren im Einklang stehen? Hildebrand führte die Umwandlung einer Normalzelle in eine Geschwulstzelle nicht auf eine somatische Mutation, sondern auf eine Dauermodifikation zurück, auf eine Abänderung der zytoplasmatischen Zellbestandteile, hervorgerufen durch einen Reiz, der am Zellplasma angreift, und nicht am Zellkern. Mit der Annahme, daß der malignen Umwandlung einer Zelle eine somatische Mutation, also eine Genänderung, zugrunde liege, waren Belege dafür nicht vereinbar, daß die Karzinomentwicklung in der Haut bei Pinselung der Maus mit einer Teerlösung sich in der Weise vollzieht, daß die obersten Zellschichten (Epithelien) der tieferen Epidermisschichten über zahlreiche Zellgenerationen *allmählich* den Charakter der Malignität annehmen und daß die Umbildung zur Karzinomzelle in vielen Epithelien gleichzeitig, also multizellulär und multizentrisch erfolgt. Genmutationen pflegen aber stets sprunghaft stattzufinden. Gerade dies konnte Hildebrand bei der bösartigen Umwandlung der Epidermiszellen niemals feststellen (Hildebrand 1939: 395).
Von Interesse ist in diesem Zusammenhang auch die seinerzeit geführte Debatte um die Frage, ob nicht eventuell Beziehungen zwischen den Agenzien der filtrierbaren Hühnersarkome und den Genen der Kerne bestimmter Hühnerzellen bestehen könnten, das heißt, ob das Rous-Agens genetisch etwa von den Kerngenen der Hühnerzelle abzuleiten sei, mithin das Rous-Agens ein bösartig abgewandeltes (mutiertes) Gen der Hühnerzelle darstelle. Dagegen ließ sich u.a. die Unvereinbarkeit des Ergebnisses des weiter oben erwähnten Entenversuches von Gye mit dem Fujinami-Sarkom anführen. Der Kern und damit auch die einzelnen Kerngene seien, so Graffi unter Verweis auf bestimmte Experimente, in bezug auf die Artspezifität autonom, die Erbmasse eines Kernes behalte im artfremden Plasma ihre ursprüngliche Artspezifität unter allen Umständen bei. Wäre nun das Agens der Hühnersarkome genetisch von der Erbmasse des Zellkernes (Gene) abzuleiten, so müßte man entsprechend erwarten, daß das Fujinami-Sarkomagens auch in der Entenzelle seine Hühnerspezifität konstant beibehalte. Doch Gyes Versuch zufolge habe eine Wandlung der serologisch feststellbaren Artspezifität des Agens von der Hühnerspezifität in die Entenspezifität stattgefunden (Graffi, a.a.O., 545).

Virenherkunft und –wirkung.[75] Und doch leitete dies eine Entwicklung ein, in deren Ergebnis die strittigen Fragen gegenstandslos wurden. Mit der Hinwendung zum „Makromolekül“ erschien die Frage, ob es sich bei dem Virus um ein „contagium fixum“ oder um etwas Lösliches handelt, in einem anderen Licht. Im Lichte fortgeschrittener kolloidchemischer Vorstellungen hatten beide Versionen ja etwas für sich. Wenn man sagen konnte, daß sich das Virus in einem molekulardispersen Zustand befinde, dann ließ sich die Alternative - flüssiger Ansteckungsstoff oder korpuskulärer Erreger - als eine Folge des nun überwundenen Entwicklungstandes der Kolloidchemie des 19.Jahrhunderts auffassen. Weder die Gleichsetzung des Tabakmosaikvirus mit Enzymen (Woods 1899) noch das Verständnis des Virus als eines für Tabakpflanzen äußeren pathogenen Erregers (Ivanovskij 1902) können in der Rückschau als schlechthin falsch beurteilt werden (siehe Wegmarshaus 1985: 78 f.): Stofflich gesehen sind sowohl Enzyme als auch Viren Eiweiße, wenn auch mit unterschiedlichem Molekulargewicht, und Viren sind Eiweißkörper mit einem RNA- oder DNA-Anteil, jedoch kein pflanzeneigenes Enzym. Das Virus ist tatsächlich ein korpuskuläres Agens. Von kolloidchemischen Überlegungen ausgegangen, hatte aber auch Beijerincks These vom flüssigen Ansteckungsstoff etwas für sich - das Virus befand sich in einem molekulardispersen Zustand. Im Lichte veränderter konzeptioneller Leitlinien ließ sich weder die Organismus- noch die Molekül-Hypothese länger uneingeschränkt vertreten.[76] „The word organism demands“, so Bawden (1964: 12; Hinweis aus: van Helvoort 1994a: 217), „a wealth of independent metabolic activities there was never any reason to assume viruses possess, and the word molecule implies a precise knowledge of chemical composition impossible to get with particles as large as viruses, and demands an unchangeable structure that conflicts strikingly with the great mutability of viruses.“

Mit besagten Gleichsetzungen waren zunächst nur symbolisch vermittelte Transformationsverhältnisse zwischen verschiedenen Gebieten geschaffen worden, die jedoch ein neues Entwicklungspotential für die empirischen Prozesse freilegten, für Prozesse, die zu operationellen Kohärenzen von zuvor voneinander unabhängigen Erfahrungsbereichen führten. Es kam zu einem Methoden- und Verfahrenstransfer (siehe Kay 1993: 5), zu einem Transfer, mit dem die vorher nur vermutete Gleichbedeutung etwa von Virus und Makromolekül praktisch festgestellt werden sollte.[77] Daß die im behandelten Fallbeispiel auf textsprachlicher Ebene eingeleitete Konvergenz von Forschungsrichtungen verschiedener Disziplinen dazu anhielt, sie auf forschungspraktischer Ebene fortzuführen, wird beispielsweise in einem Aufsatz Kausches aus dem Jahre 1940 deutlich: Er schreibt, daß, wenn man schon nach Analogien allgemeiner und besonderer Art zwischen Genen und den Virusproteinen suche, dann müßten derartige Überle-

75 “The biologist who regards the viruses as living studies them in living hosts where they behave as organisms; the chemist who considers them chemicals studies them in the test tube where he sees only their chemical and physical properties”, so Chester 1947 zur Lage in der Virusforschung (1947: 313, Hinweis aus: van Helvoort 1993: 24).

gungen auch „nach der strengen Definition der Genetik“ experimentell zu der Konsequenz führen, „daß man 1. zu versuchen hat, die spezifischen Eigenschaften, d.h. die Wirkungsweise oder doch den Wirkungserfolg eines Virusproteins, mit seinen definierten physikochemischen Konstanten kausal zu verknüpfen; 2. haben Untersuchungen über Analogien zwischen Gen und Virus das Ziel, den Wirkungseffekt des Virusproteins durch übersehbare Eingriffe so zu verändern, daß dieser sich physikalisch-chemisch nachweisen läßt. Dazu muß zunächst das Endglied der Reaktionskette, nämlich das Symptombild, in veränderter Form manifest werden, und mit einer Veränderung der physikochemischen Eigenschaften des Wirkkörpers gepaart gehen. Bei der relativ großen Plastizität der Testobjekte gegenüber dem Virusinfekt müssen solche künstlich hervorgerufenen Modifikationen so fest induziert sein, daß sie den strengen Anforderungen der Genetik im Sinne von Mutationen entsprechen, d.h. sie müssen weitgehend

---

76 Und in der Phagenforschung ließ sich weder d‘Herelles Position noch die seiner Kontrahenten uneingeschränkt beibehalten. Virusvermehrung war weder mit dem Wachstum eines Bakteriums in einem Nährboden noch mit der direkten Umwandlung eines inaktiven „Präkursors“ in ein aktives Enzym vergleichbar, wovon Northrop ausgegangen war. Als man es zuwege gebracht hatte, nachzuweisen, daß die Substrate, mit denen hantiert wurde, frei vom lytischen Agens waren, und als man beimengungsfreie, konzentrierte Phagensuspensionen herzustellen vermochte, nachdem man auf hochtourige Zentrifugen, auf verbesserte Methoden der Trübungsmessung, der Isolierung von Viren als Nachkommen eines einzigen Viruspartikels und auf andere Mittel zurückgreifen konnte, nachdem der Phage zum molekulargenetischen Objekt geworden war (mit Beginn der 40er Jahre) und unabhängig von therapeutischen Zielstellungen untersucht wurde - zu einem Gegenstand, der weder durch Lyse-Experimente noch durch die einfachen genetischen Versuche als molekulargenetisches Objekt hätte behandelt werden können (Doermann 1972: 95) -, war ein Ausgangspunkt unabhängig von den in jener Kontroverse vertretenen Positionen gewonnen, was m.E. im folgenden Delbrück-Zitat zum Ausdruck kommt: „In d’Herelle‘s view the bacteriophages are small cells, in Bordet‘s view they are modified bacterial proteins. The issue is one which can only be settled by a clearer understanding of what actually goes on when the bacteriophage is reproduced. The experiments which have been devised in the attempt to settle this argument have not yet led to a clearer understanding of the mechanism of phage reproduction“ (1942: 2). Ellis, der zeitweise mit Delbrück zusammengearbeitet hatte, schien noch d‘Herelles Beschreibung des Phagenvermehrungsprozesses „dem Bild, das wir heute haben, bemerkenswert nahe“ zu kommen (1972: 62). Doch es gehörte gar nicht zu den Anliegen d‘Herelles, den Vermehrungsprozeß selbst zu untersuchen, was jedoch zur Klärung molekularer Grundlagen der Vermehrung erforderlich war. So war doch ein anderes Bild entstanden, dadurch gewonnen, daß man den Phagenvermehrungsprozeß getrennt von der Vermehrung der Phagen-Wirte und von Fragestellungen antibakterieller Therapie untersuchte (siehe Delbrück 1946: 174 f.). Die von d‘Herelle entwickelte organismische Betrachtungsweise der Bakteriophagen (Phagen gleich parasitäre Mikroorganismen) wurde durch eine solche radikal durchgreifend verändert, die „ein Phagenpartikel als ein Paket genetischer Information“ behandelte, „die in der Länge eines Nukleinsäuremoleküls verschlüsselt ist, das in einem komplizierten Infektionsapparat untergebracht ist“, schrieb Doermann in den 50er Jahren (1972: 88). „Die Phagen konnten nicht mehr einfach als äußerst kleine intrazelluläre Parasiten betrachtet werden, wie es d‘Herelle, der Analogiebetrachtungen bevorzugte“, getan habe. Die „Schwächen der Analogie bestanden darin, daß sie das Fehlen eines Stoffwechsels bei den Partikeln nicht erklären konnte...“, so Hershey (1972: 108).

77 In Anlehnung an Stichweh läßt sich das Zueinander heterogener Wissenssysteme - er bezieht sich auf das Entwicklungsverhältnis von Physik und Elektrotechnik - als Interpenetrationsvorgang kennzeichnen, wofür die Instrumenten- bzw. Experimentiertechnik als „Interpenetrationszone“ fungiert (Stichweh 1988: 702). Die verschiedenen Wissenskulturen schließen an Ereignisse in dieser Zone auf verschiedene Weise an und transportieren sie in divergente Sinnhorizonte. Schließlich - im Ergebnis der Entwicklung des interdisziplinären Verkehrs - verschwindet die Differenz in den neuen Objekten.
Die Molekularbiologie „would borrow methods not only from physics, mathematics, and chemistry but also from other fields of life science - genetics, embryology, physiology, immunology, mi-crobiology. The new biology aimed to transcend disciplinary boundaries and employ whatever tolls the problem at hand demanded. Although the transfer of techniques between fields was certainly not new, the design of a large-scale program based on interdisciplinary research encom-passing several disciplines was unprecedented“ (Kay, 1993: 5; siehe auch 136 ff.).

konstant bleiben" (Kausche 1940: 362 f.). Daß mit Entlehnungen Konsequenzen in methodischer und anderer Hinsicht der entlehnenden Forschungsrichtung erwachsen, kann auch im Hinblick auf die Folgen gezeigt werden, die heraufbeschworen wurden, als man sich darauf verständigt hatte, Viren makromolekularen Nucleoproteinen gleichzusetzen: Bei den Anstrengungen etwa, die Hypothese endogener Virusentstehung plausibel zu machen, konnte man sich nicht mehr damit begnügen, davon auszugehen, daß ein aus Nucleoprotein bestehendes Gebilde der Wirtszelle unmittelbar, das heißt, ohne chemische Umgestaltung in ein Viruselement umgesetzt werde. Der Gedanke sei biologisch untragbar, „daß ein der Wirtszelle angehörendes Teilchen durch den Einfluß eben dieser Zelle direkt bzw. ohne Änderung seiner Dimensionen, seiner Farbreaktionen und seiner chemischen Konstitution in ein vermehrungsfähiges, übertragbares und spezifisches Agens mit allen Qualitäten eines pathogenen Keimes umgewandelt wird ... Wie die Dinge jetzt liegen, läßt sich die Hypothese von der endogenen Virusbildung nicht morphologisch, sondern lediglich durch Argumente anderer Art begründen" (Doerr 1944a: 25).

Mit der Entlehnung von Konzepten anderer Disziplinen gewannen die damit verbundenen Forschungsprobleme auch eine Wirkung im eigenen Fachgebiet, und es entstand ein Druck, sich bei eigenen Untersuchungen auch an den Verfahrensweisen und Fragestellungen der fremden Disziplin zu orientieren. Denn für eine überzeugende Präsentation von Konzepten fremder communities als etwas, das zu den Voraussetzungen, den Leitlinien der eigenen Faktenproduktion gehört, müssen die Forschungsergebnisse als etwas dargeboten werden, das sich auch im Bezugssystem der jeweiligen community bewerten und rekonstruieren läßt. Und dies bedeutet in der Konsequenz, daß die eigenen experimentellen und Beobachtungsbefunde in solche jener community übersetzbar sein müssen, deren Konzepte man herangezogen hat. Erst so läßt sich glaubhaft machen, daß eine solche Bezugnahme die notwendige Voraussetzung für die Erreichung der Forschungsziele gewesen ist und zu den Beobachtungsbedingungen der behandelten Forschungsgegenstände gehörte. Man darf annehmen – was allerdings durch weitergehende Analysen des wissenschaftshistorischen Fallbeispiels geprüft werden muß – , daß die Kontroversen in der Virusforschung in dem Maße gegenstandslos wurden, wie aus den zunächst ja nur vermuteten, in den Debatten erwogenen Ähnlichkeitsverhältnissen zwischen Virus einerseits und dem Gen, dem Makromolekül usw. andererseits Konsequenzen in empirisch-praktischer Hinsicht gezogen wurden, wodurch die Virusforschung auch im Labor aus dem Bannkreis herkömmlicher Herangehensweisen heraustrat, mit denen die Erklärungsprobleme zur Virusnatur nicht bewältigt werden konnten.

LITERATURVERZEICHNIS

Alloway, J.L. (1933): Use of pneumococcus extracts. In: Journal of Experimental Medicine, vol.57, 255.

Amies, C.R. (1937): The particulate Nature of avian sarcoma agents. - In: Journal of Pathology and Bacteriology, vol.44, 141-166.

Anderson, Th.F. (1972): Elektronenmikroskopie von Phagen. In: Phagen und die Entwicklung der Molekularbiologie, hrsg.v.J. Cairns, G.S.Stent und J.D.Watson. Berlin: Akademie-Verlag, 72-87 (Übersetzung aus: Phage and the Origin of Molecular Biology. Cold Spring Harbor 1966).

Andrewes, C.H. (1950): Adventures among viruses: I. Some properties of viruses. In: New England Journal of Medicine, vol.242, 161-166.

Andriewsky, P. (1915): L'ultrafiltration et les microbes invisibles. In: Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt.I, Orig., Bd.75, 90-93.

Angerer, K. von (1923): Diskussionsbeitrag auf der 9.Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie, Würzburg 1922. In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt.I, Orig., Bd.89, 204.

Asheshov, I.N. (1925): Le puvoir antigene des lysats ultrastériles. In: Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, Bd.93, 643-644.

Bail, O. (1925): Der Stand und die Ergebnisse der Bakteriophagenforschung. In: Deutsche medizinische Wochenschrift, 51.Jg., 13-16.

Barnard, J.E. (1925): The microscopical examination of filterable viruses. In: The Lancet, vol.209, 117-122.

Barnard, J.E. (1939): Presidential address. I.-Towards the smallest living things. In: Journal of the Royal Microscopical Society, vol.59, 1-10.

Barnard, J.E. ; Elford, W.J. (1931): The causative organism of infectious ectromelia. In: Proceed-ings of the Royal Society of Biology (London). Series B, vol.109, 360-379.

Baur, E. (1904): Zur Ätiologie der infektiösen Panachierung. In: Berichte der Deutschen botanischen Gesellschaft, Heft 22, 453-460.

Bawden, F.C.; Pirie, N.W.; Bernal, J.D.; Fankuchen, I. (1936): Liquid crystalline substances from virus infected plants. In: Nature, vol.138, 1051-1052.

Bawden, F.C. (1964): Plant Viruses and Virus Diseases. New York: The Ronald Press Company (4.Aufl.).

Beard, J.W.; Wyckoff, R.W.G. (1937): Isolation of a homogeneous heavy protein from virus induced rabbit papillomas. In: Science, vol.85, 201- 202.

Bedson, S.P. (1950): Viruses: Some general considerations. In: Virus and Rickettsial Diseases, ed. by S.P.Bedson, A.W.Downie, F.O.MacCallum and C.H.Stuart-Harris. London: Arnold, 1-21.

Behring, E. von (1894): Die Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Leipzig: G.Thieme.

Beijerinck, M.W. (1898): Über ein Contagium vivum fluidum als Ursache der Fleckenkrankheit der Tabakblätter. In: Verhandlingen der Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam (Tweede Sectie). Deel VI, Nr.5, Amsterdam, 3-11.

Beijerinck, M.W. (1899): Über ein Contagium vivum fluidum als Ursache der Fleckenkrankheit der Tabakblätter. In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Abt.II, Heft 5, 27-33.

Best, R.J. (1936): Precipitation of the tobacco mosaic virus complex at its isoelectric point. In: Australian Journal of the Experimental Biology, vol.14, 1-13.

Bijker, W.E. (1994): Sociohistorical technology studies. In: Handbook of Science and Technology Studies, ed. by Sh.Jasanoff, G.E.Markle, J.C. Petersen and T.Pinch. London et al.: SAGE Publications, 229-256.

Bittner, J.J. (1936): Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. In: Science, vol.84, 162-163.

Bittner, J.J. (1942): Possible relationship of the estrogenic hormones, genetic susceptibility and milk influence in the production of mammary cancer in mice. In: Cancer Research, vol.2, 710-721.

Bloch, H. (1940): Experimentelle Untersuchungen über Beziehungen zwischen Bakteriophagen und malignen Tumoren. In: Archiv für die Gesamte Virusforschung, hrsg. von R.Doerr. Band I, Heft 4. Wien: Julius Springer, 481-496.

Blumenberg, W. (1943): Probleme der Virusforschung. Autorreferat zu einem Vortrag auf einer Tagung der Medizinischen Sektion der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur zu Breslau. In: Klinische Wochenschrift, 22.Jg., 629.

Blumenthal, F. (1918): Das Problem der Bösartigkeit beim Krebs In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.16, 357-373.

Blumenthal, F. (1925): Bemerkungen zu der Arbeit von W.E.Gye über die Entstehung maligner Neubildungen. In: Deutsche medizinische Wochenschrift, 51.Jg., 1305-1306.

Blumenthal, F.; Auler, H.; Solecka, M. (1927): Erzeugung maligner Tumoren durch Milzbrei eines Rattensarkoms. In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.25, 229-234.

Bordet, J.; Ciuca, M. (1920): Excudats leucocytaires et autolyse microbienne transmissible. In: Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, Bd.83, 1293-1296.

Bordet, J.; Ciuca, M. (1921): Remarques sur l'historique de recherches, concernant la lyse microbienne transmissible. In: Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, Bd.84, 745-747.

Bordet, J. (1924): Apparition spontanée du pouvoir lysogéne dans les cultures pures. In: Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, Bd.90, 96-98.

Borrel, A. (1904): Sur les inclusions de épithélioma contagieux des oiseaux. In: Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, Bd.57, 642.

Borrel, A. (1909): Le probleme étiologique des cancer. In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.7, 265-275.

Borries, B. von; Ruska, E.; Ruska, H. (1938): Bakterien und Viren in übermikroskopischer Aufnahme (mit einer Einführung in die Technik des Übermikroskops). In: Klinische Wochenschrift, 17.Jg., 921-925.

Boveri, Th. (1909): Die Blastomerenkerne von Ascaris megalocephala und die Theorie der Chromosomenindividualität. In: Archiv für Zellforschung (Leipzig). 3.Jg., 181-268.

Boveri, Th. (1914): Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena: Gustav Fischer.

Boveri, Th. (1929): The Origin of Malignant Tumors. Baltimore: Williams & Wilkins Co.

Breinl, F.; Glowazky, F. (1935): Über den Stoffwechsel des Vaccineerregers. In: Klinische Wochenschrift, 14.Jg., 1149-1150.

Bronfenbrenner, J.J. (1926): Does bacteriophage respire ? In: Science, vol.63, 51-52.

Bruynoghe, R. (1921): Au sujet de la nature du principe bactériophage. In: Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, Bd.85, 258.

Buchner, H. (1889): Über die bakterientödliche Wirkung des zellfreien Blutserums. In: Central-blatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt.I., Orig., Bd.5, 817-823; Bd.6, 1-11.

Buchner, P. (1930): Tier und Pflanze in Symbiose. Berlin: Sammlung Göschen (2.Auflage).

Buchwald, J. (1992): Kinds and the wave theory of light. In: Studies in History and Philosophy of Science, vol.23, 39-74.

Burnet, F.M.; Andrewes, C.H. (1933): Über die Natur der filtrierbaren Vira. In: Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Abt. I, Orig., Bd.130, 161-183.

Burnet, F.M. (1933): A virus disease of the canary of the fowl-pox group. In: Journal of Pathology and Bacteriology, vol.37, 107.

Carrel, A. (1925): Essential characteristics of a malignant cell. In: The Journal of the American Medical Association, vol.84, 157-158.

Centanni, E. (1902): Die Vogelpest. Beitrag zu dem durch Kerzen filtrierbaren Virus. In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt.I., Orig., Bd.31, 182-201.

Chen, X. (1997): Thomas Kuhn's latest notion of incommensurability. In: Journal for General Philosophy of Science, vol.28, 257-273.

Chester, K.S. (1936): Serological estimate of the absolute concentration of tobaccco mosaic virus. In: Science, new series, vol.82, 17.

Chester, K.S. (1947): Nature and Prevention of Plant Diseases. Philadelphia: Blakiston.

Collins, H.M.; Pinch, T.J. (1982): Frames of Meaning: The Social Construction of Extraordinary Science. London: Routledge & Keagan Paul.

Collins, H.M. (1985a): Changing Order. Replication and Induction in Scientific Practice. London et al.: SAGE Publications.

Collins, H.M.(1985b): Die Soziologie des wissenschaftlichen Wissens: Studien zur gegenwärtigen Wissenschaft. In: Entzauberte Wissenschaft. Zur Relativität und Geltung soziologischer Forschung, hrsg. v. W. Bonß und H. Hartmann. Soziale Welt. Sonderband 3. Göttingen: Otto Schwartz & Co., 129-149 (Übersetzung aus: The sociology of scientific knowledge: Studies of contemporary science. In: Annual Reviews Sociology, 1983, vol.9, 265-285).

Conradi, H.; Kurpjuweit, O. (1905a): Ueber spontane Wachstumshemmung der Bakterien infolge Selbstvergiftung. In: Münchner medizinische Wochenschrift, 52.Jg., 1761-1764.

Conradi, H.; Kurpjuweit, O. (1905b): Ueber die Bedeutung der bakteriellen Hemmungsstoffe für die Physiologie und Pathologie des Darms. In: Münchner medizinische Wochenschrift, 53.Jg, I.Teil: 2164-2168; II.Teil: 2228-2232.

Darlington, C.D. (1951): Mendel and the determinants. In: Genetics in the 20th Century. Essays on the Progress of Genetics during its first 50 Years, ed. by C.C.Dunn. New York: The MacMillan Company, 315-331.

Darányi, A.H. (1937): Biologischer Zusammenhang zwischen Virus, Bakteriophag, Gen und Krebserreger. In: Deutsche medizinische Wochenschrift, 63.Jg., 1266-1267.

Delbrück, M. (1942): Bacterial viruses (bacteriophages). In: Advances in Enzymology and Related Subjects, no.2. New York: Interscience Publ., 1-32.

Demerec, M. (1935): Role of genes in evolution. In: American Naturalist, vol.69, 125-138.

Doermann, A.H. (1972): Die Eklipse während des Vermehrungszyklus von Bakteriophagen. In: Phagen und die Entwicklung der Molekularbiologie, hrsg. von J.Cairns, G.S.Stent und J.D. Watson. Berlin: Akademie-Verlag, 88-96.

Doerr, R. (1911): Über filtrierbares Virus. In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Ab.I., Ref., Bd.50, 12-23.

Doerr, R. (1922): Die Bakteriophagen (Phänomen von Twort und d'Herelle). Teil I und II. In: Klinische Wochenschrift, 1.Jg., 1489-1495, 1537-1541.

Doerr, R. (1923): Die invisiblen Ansteckungsstoffe und ihre Beziehungen zu Problemen der allgemeinen Biologie. In: Klinische Wochenschrift, 2.Jg., 909-912.

Doerr, R. (1938): Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik. In: Handbuch der Virusforschung. Erste Hälfte, hrsg. v. R.Doerr und C.Hallauer. Wien: Julius Springer, 1-125.

Doerr, R. (1944a): Die Natur der Virusarten. In: Handbuch der Virusforschung, 1.Ergänzungsband, hrsg. von R.Doerr und C.Hallauer. Wien: Julius Springer, 1-87.

Doerr, R. (1944b): Die Chemotherapie der durch Virusarten hervorgerufenen Infektionskrankheiten. In: Handbuch der Virusforschung, 1.Ergänzungsband, hrsg. von R.Doerr und C.Hallauer. Wien: Julius Springer, 271-297.

Eagles, G.H.; McClean, D. (1931): Cultivation of vaccinia virus in a cell-free medium. In: British Journal of Experimental Pathology, vol.12, 97-102.

Eagles, G.H. (1935): The cultivation of vaccinia virus. Further experiments with cellfree medium. In: British Journal of Experimental Pathology, vol.16, 188.

Ehrenberg, R. (1922): Über Eiweißsynthese. In: Biochemische Zeitschrift, Bd.128, 431-449.

Elford, W.J.; Andrewes, C.H. (1932): The sizes of different bacteriophages. In: British Journal of Experimental Pathology, vol.13, 446-456.

Elford, W.J.; Andrewes, C.H. (1935): Estimation of the size of a fowl tumour virus by filtration through graded membranes. In: British Journal of Experimental Pathology, vol.16, 61-66.

Elford, W.J.; Andrewes, C.H. (1936): Centrifugation studies: II. The viruses of vaccinia, influenza and Rous sarcoma. In: British Journal of Experimental Pathology, vol.17, 422-430.

Ellermann, W.; Bang, O. (1908): Experimentelle Leukämie bei Hühnern. In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Abt.I, Orig., Bd.46, 595-609.

Ellermann, W. (1918): Die übertragbare Hühnerleukose (Leukämie, Pseudoleukämie, Anämie u.a.). Berlin: J. Springer.

Ellis, E.L. (1972): Bakteriophagen: Einstufenvermehrung. In: Phagen und die Entwicklung der Molekularbiologie, hrsg. von J.Cairns, G.S.Stent und J.D.Watson. Berlin: Akademie-Verlag, 61-71.

Emmerich, R.; Loew, O. (1899): Bakteriologische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität und der Heilung von Infektionskrankheiten durch dieselben. In: Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten Bd.31, 95-106.

Erikson-Quensel, I.-B.; Svedberg, Th. (1936): Sedimentation and electrophoresis of the tobacco mosaic virus protein. In: The Journal of the American Chemical Society, vol.58, 1863-1867.

Errera, L. (1903): Sur la limite de petitesse des organismes. In: Recueil de l'Institute botanique Léo Errera, Bd.6, 73-82.

M'Fadeyan, J. (1908): The ultravisible viruses. In: Journal of Comparative Pathology and Ther-apeutics, vol.21, 58-68, 168-175, 232-242.

Fenner, F. (1988): The poxviruses. In: Portraits of Viruses. A History of Virology, ed. by F.Fenner and A.Gibbs. Basel et al.: Karger, 1-21.

Fibiger, J. (1921): Virchows Reiztheorie und die heutige experimentelle Geschwulstforschung. In: Deutsche medizinische Wochenschrift, 47.Jg., 1449-1452, 1481-1483.

Fildes, P. (1940): The mechanism of the anti-bacterial action of mercury. In: British Journal of Experimental Pathology, vol.21, 67-73.

Fleck, L. (1980): Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache. Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv, hrsg. von L.Schäfer und Th.Schnelle. Frankfurt a.M.: Suhrkamp (in englischer Sprache: Genesis and Development of a Scientific Fact, ed. by Th.J. Trenn and R.K.Merton. Chicago - London 1979: The University of Chicago Press).

Fraenkel, E.M.; Mawson, C.A. (1937): Further studies of the agent of the Rous fowl sarcoma. A. Ultracentrifugation experiments; B. Experiments with the lipoid fraction. In: British Journal of Experimental Pathology, vol.18, 454-460.

Fraenkel-Conrat, H. (1974): Chemie und Biologie der Viren. Jena: Fischer.

Frosch, P.; Dahmen, H. (1924): Die Entstehung des Maul- und Klauenseucheerregers. Bericht über die Sitzung der Mikrobiologischen Gesellschaft an 7.April 1924. In: Berliner tierärztliche Wochenschrift., Nr.15, 185.

Frosch, P. (1924): Der Erreger der Maul- und Klauenseuche. In: Berliner tierärztliche Wochenschrift., Nr.27, 341-343.

Fujimura, J.H. (1996): Standardizing practises: A socio-history of experimental systems in classical genetic and virological cancer research, ca. 1920-1978. In: History and Philosophy of the Life Sciences, vol.18, 3-54.

Fujinami, A.; Inamoto, K. (1914): Ueber Geschwülste bei japanischen Haushühnern, insbesondere über einen transplantablen Tumor. In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.14, 94-119.

Fust, B. (1944): Die unspezifische Provokation manifester Virusinfektionen. In: Handbuch der Virusforschung, 1.Ergänzungsband, hrsg. von R.Doerr und C.Hallauer. Wien: Julius Springer, 195-218.

Geitler, L. (1939): Chromosomenbau: Protoplasma - Monographie. Bd.14, Berlin: Borntraeger.

Gilbert, G.N.; Mulkay M. (1984): Experiments are the key: Participants‘ histories and historians‘ histories. In: ISIS, vol.75, 105-125.

Gildemeister, E. (1917): Weitere Mitteilungen über Variabilitätserscheinungen bei Bakterien, die bereits bei ihrer Isolierung aus dem Organismus zu beobachten sind. In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt.I, Orig., Bd.79, 49-62.

Gildemeister, E. (1923): Weitere Untersuchungen über das d‘Herellesche Phänomen. 26.Vortrag auf der 9.Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie, Würzburg 1922. In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt.I, Orig., Bd.89, 181-186.

Gildemeister, E.; Herzberg, K. (1925): Theorie der Bakteriophagen (d‘Herelle-Lysine). In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt.I, Orig., Bd.93, 402-420.

Gildemeister, E. (1939a): Historische Entwicklung der experimentellen Virusforschung. In: Handbuch der Viruskrankheiten in zwei Bänden, hrsg. v. E.Gildemeister, E.Haagen und O. Waldmann. Erster Band. Jena: Gustav Fischer, 1-16.

Gildemeister, E. (1939b): Verhalten der Vira außerhalb des tierischen Organismus. In: Handbuch der Viruskrankheiten in zwei Bänden, hrsg. v. E.Gildemeister, E.Haagen und O.Waldmann. Erster Band. Jena: Gustav Fischer, 99-104.

Goodpasture, E.W.; Woodruff, C.E. (1931): The susceptibility of the chorio-allantoic membrane of chick embryos to infection with the fowl-pox virus. In: American Journal of Pathology, vol.7, 209-222.

Graber, D. (1984): Processing the News. How People Tame the Information Tide. New York: Longman.

Graffi, A. (1940): Einige Betrachtungen zur Ätiologie der Geschwülste, speziell zur Natur des wirksamen Agens der zellfrei übertragbaren Hühnertumoren. In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.50, 501-551.

Gratia, A.; Jaumin, D. (1921): Identité du phénomene de Twort et du phénomene de d'Herelle. In: Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, Bd.85, 880-881.

Gratia, A. (1921): Preliminary report on a staphylococcus bacteriophage. In: Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, vol.18, 217-219.

Green, R.G. (1935): On the nature of filterable viruses. In: Science, vol.82, 443-445.

Green, R.H.; Anderson, T.F.; Smadel, J.E. (1942): Morphological structure of the virus of vaccinia. In: Journal of the Experimental Medicine, vol.75, 651-656.

Gross, L. (1951): „Spontaneous" leukemia developing in C3H mice following inoculation, in infancy, with AK-leukemie extracts, or AK-embryos. In: Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, vol.76, 27-32.

Gruber, K. von (1923): Diskussionsbeitrag auf der 9.Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie, Würzburg 1922. In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt.I, Orig., Bd.89, 205.

Gsell, O. (1967): Klassifizierung und klinische Symptomatologie der Viruskrankheiten. In: Infektionskrankheiten in drei Bänden, hrsg. v. O.Gsell und W.Mohr. Band I: Krankheiten durch Viren, Teil 1: Krankheiten durch nachgewiesene Viren. Berlin et al.: Springer, 1-12.

Gutfeld, F. von (1923): Über Fachausdrücke in Bakteriologie und Serologie. In: Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, 20.Jg, 110-114.

Gutfeld, F. von (1925): Ergebnisse der Bakteriophagenforschung (Phänomen von d'Herelle). In: Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, 22.Jg., 424-431.

Gye, W.E. (1925): The aetiology of malignant new growths. In: The Lancet, vol.209, 109-117.

Gye, W.E.; Purdy, W.J. (1931): The cause of cancer. London: Cassell.

Haagen, E. (1933): Über die Notwendigkeit lebender Zellen zur Viruszüchtung. Weitere Untersuchungen über das Gelbfieber-, Variola-, Vakzine- und Herpesvirus. In: Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt.I, Orig., Bd.129, 237-254.

Haagen, E. (1937): Über den heutigen Stand der Erforschung der Viruskrankheiten. In: Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, 34.Jg., 464-468.

Haagen, E. (1939): Züchtung der Vira. In: Verhalten der Vira außerhalb des tierischen Organismus. In: Handbuch der Viruskrankheiten in zwei Bänden, hrsg. v. E.Gildemeister, E.Haagen und O.Waldmann. Erster Band. Jena: Gustav Fischer,138-186.

Haaland, M.; Haaland, M. (1927): On transference of mouse sarcoma without cells. In: Acta pathologica et microbiologica scandinavica (Kopenhagen), Bd.4, 39-44.

Hallauer, C. (1938): Die Viruszüchtung im Gewebsexplantat. In: Handbuch der Virusforschung. Erste Hälfte, hrsg. von R.Doerr und C.Hallauer. Wien: Springer-Verlag.

Hansemann, von (1919): Buchbesprechung zu: W.Ellermann, Die übertragbare Hühnerleukose (Leukämie, Pseudoleukämie, Anämie u.a.). Berlin: J. Springer 1918. In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.16, 472-473.

Hanson, N.R. (1969): Patterns of Discovery. Cambridge: Cambridge University Press

Heilmann, P. (1940): Ueber krankheitserregende Vira. In: Münchner medizinische Wochenschrift, 87.Jg., 64-66.

Helvoort, T. van (1992a): Bacteriological and physiological research styles in the early controversy on the nature of the bacteriophage phenomenon. In: Medical History, vol.36, 243-270.

Helvoort, T. van (1992b): The Controversy between John H.Northrop and Max Delbrück on the formation of bacteriophage: Bacterial synthesis or autonomous multiplication? In: Annals of Science, vol.49, 545-575.

Helvoort, T. van (1993): Research styles in virus studies in the twentieth century: Controversies and the formation of consensus. Dissertation, Rijksuniversiteit Limburg te Maastricht. Limburg.

Helvoort, T. van (1994a): History of virus research in the twentieth century: The problem of conceptual continuity. In: History of Science, vol.32, 185-235.

Helvoort, T. van (1994b): The construction of bacteriophage as bacterial virus: Linking endogenous and exogenous thought styles. In: Journal of the History of Biology, vol.27, 91-139.

Helvoort, T. van (1996): The early study of tobacco mosaic virus. In: Microbe Hunters – Then and Now, ed. by H.Kopowski and M.B.A.Oldstone. Bloomington/Illinois: Medi-Ed Press, 287-293.

Henke, F.; Schwarz (1914): Uebertragung von Mäusekarzinomen durch filtriertes Ausgangsmaterial. In: Deutsche medizinische Wochenschrift, 40.Jg., 267-268.

D‘Herelle, F. (1917): Sur un microbe invisible antagonistic des bacilles dyxenteriques. In: Comptes rendus de l‘academie des sciences, no.165.

D‘Herelle, F. (1921): Das bakteriophage Virus. Seine Rolle in der Immunität. In: Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, 18.Jg., 664-667.

D‘Herelle, F. (1922): Der Bakteriophage und seine Rolle für die Immunität. Braunschweig: Vieweg.

D‘Herelle, F. (1923): Autolysis and bacteriophagis. In: Journal of State Medicine, vol.31, 461-466.

D‘Herelle, F. (1928): Bacteriophage, a living colloidal micell. In: Colloid Chemistry, Theoretical and Applied, 2 Bände, 2.Bd: Biology and Medicine, ed. by J.Alexander. New York: The Chemical Catalog Company, 535-541.

Hershey, A.D. (1957): Bacteriophage T2: Parasite or organelle? In: Harvey Lectures, Lectures delivered on Apr., 26, vol.51, 229-239.

Hershey, A.D. (1972): Die Injektion von Phagen-DNS. In: Phagen und die Entwicklung der Molekularbiologie, hrsg. von J.Cairns, G.S.Stent und J.D.Watson. Berlin: Akademie-Verlag, 108-114.

Herzberg, K. (1939): Einteilung, Morphologie und Größenbestimmung der Virusarten. In: Handbuch der Viruskrankheiten in zwei Bänden, hrsg. von E.Gildemeister, E.Haagen und O.Waldmann. Erster Band. Jena: Gustav Fischer, 17-21.

Hildebrand, E. (1939): Ueber die formale Genese experimentell erzeugter Plattenepithelcarcinome. In: Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin, Bd.105, 395.

Hoder, F. (1925): Vergleichende Untersuchungen von Coli-Dysenterie- und Paratyphusbakteriophagen. In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt.I, Orig., Bd.93, 424-436.

Hoder, F. (1932): Bakterienveränderung durch Bakteriophagen. Jena: Gustav Fischer.

Honda, T. (1903): Zur parasitären Aetiologie des Carcinoms. In: Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin, Bd.174, 34-82.

Hoppe, B. (1991): Naturkunde und Biologie in ihrer Wechselwirkung zur Technik. In: Technik und Kultur in 10 Bänden. Bd.III: Technik und Wissenschaft, hrsg. v. A.Hermann und Ch.Schönbek. Düsseldorf: VDI-Verlag, 319-345.

Hughes, S.S. (1977): The Virus - A History of the Concept. London: Heinemann Educational Books.

Hunger, F.W.T. (1905): Untersuchungen und Betrachtungen über die Mosaikkrankheit der Tabakpflanze. In: Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten, Bd.15, 257-310.

Ivanovskij, D.I. (1892): O dvuch boleznjach tabaka. Tabacnaja pepliza. Mozaicnaja bolezn‘ tabaka. In: Sel‘skoje chozaistvo i lesovodstvo. St.Petersburg, Bd.169, 104-121

Ivanovskij, D.I. (1902): Mozaicnaja bolezn‘ tabaka. Varshavskie Universitetskie Izvestija. Warschau, Bd.5, 1-48; Bd.6, 49-72.

Ivanovskij, D.I. (1903): Über die Mosaikkrankheit der Tabakpflanze. In: Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten, Bd.13, 1-41.

Ivanovskij, D.I. (1953): Izbrannye proizvedenija, pod red. V.L. Ryzkova. Moskva: Gosudarstvennoje isdatelstvo medizinskoj literatury.

Jacob, F. (1972): Die Logik des Lebenden – von der Urzeugung zum genetischen Code. Frankfurt a.M. (Übersetzung aus: La logique du vivant. Paris, 1970).

Jahn, I.; Löther, R.; Senglaub, K. (1982): Geschichte der Biologie. Theorien, Methoden, Institutionen, Kurzbiographien. Jena: Gustav Fischer.

Janzen, L.-W.; Wolff, L.-K. (1922): Action de divors antiseptiques sur le bactériophage de d‘Herelle. In: Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, Bd.87, 1087-1088.

Jordan, P. (1939): Die Stellung der Quantenphysik zu den aktuellen Problemen der Biologie. In: Archiv für die gesamte Virusforschung, Bd.I, Heft 1, hrsg. v. R.Doerr. Wien: Julius Springer, 1-20.

Jung, G. (1924): Carcinombildung an den Geschlechtsorganen bei einem jugendlichen weiblichen Affen. In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.21, 227-229.

Kabéshima, T. (1920): Sur le ferment d‘immunité bactériolysant. In: Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, Bd.83, 471-473.

Kausche, G.A.; Pfankuch, E.; Ruska, H. (1939): Die Sichtbarmachung von pflanzlichem Virus im Übermikroskop. In: Die Naturwissenschaften, 27.Jg., 292-299.

Kausche, G.A. (1939): Viruskrankheiten bei Mensch, Tier und Pflanze. In: Wissenschaft und Praxis, Bd.2. Berlin: Nicolaische Verlagsbuchhandlung.

Kausche, G.A. (1940): Untersuchungen zum Problem der biologischen Charakterisierung phytopathogener Virusproteine. In: Archiv für die Gesamte Virusforschung, hrsg. von R.Doerr, Bd.I, Heft 3. Wien: Julius Springer, 362-372.

Kay, L.E. (1993): The Molecular Vision of Life. Caltech, The Rockefeller Foundation and the Rise of the New Biology. New York - Oxford: Oxford University Press.

Keysser, F. (1913): Beiträge zur experimentellen Karzinomforschung. In: Wiener klinische Wochenschrift, 26.Jg., 1664-1667.

Knorr-Cetina, K.D. (1984): Die Fabrikation von Erkenntnis. Zur Anthropologie der Naturwissenschaft. Frankfurt a.M.: Suhrkamp.

Knorr-Cetina, K.D. (1985a): Zur Produktion und Reproduktion von Wissen: Ein deskriptiver oder ein konstruktiver Vorgang ? In: Entzauberte Wissenschaft. Zur Relativität und Geltung soziologischer Forschung, Soziale Welt, Sonderband 3, hrsg.v. W.Bonß und H.Hartmann. Göttingen: Otto Schwartz & Co, 151-177.

Knorr-Cetina, K.D. (1985b): Soziale und wissenschaftliche Methode oder: Wie halten wir es mit der Unterscheidung zwischen Natur- und Sozialwissenschaften? In: Entzauberte Wissenschaft. Zur Relativität und Geltung soziologischer Forschung, Soziale Welt, Sonderband 3, hrsg.v. W.Bonß und H.Hartmann. Göttingen: Otto Schwartz & Co, 275-297.

Koch, R. (1881): Zur Untersuchung von pathogenen Organismen. In: Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, Bd.I (Berlin), 1-48.

Koch, R. (1890): Ueber bakteriologische Forschung. In: Deutsche medizinische Wochenschrift, 16.Jg., 756-757.

Koch, R. (1912): Zur Untersuchung von pathogenen Organismen. In: Gesammelte Werke, Bd. 1. Leipzig: Thieme, 112-163.

Köhler, A. (1904): Mikrophotographische Untersuchungen mit ultraviolettem Licht. In: Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie, Bd.21, 129-165, 273-305.

Königsfeld, H.; Prausnitz, C. (1914): Filtrierbares, transplantables Mäusekarzinom. In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Abt.I, Orig., Bd.74, 70-81.

Krohn, W.; Küppers, G. (1989): Die Selbstorganisation der Wissenschaft. Frankfurt a.M.: Suhrkamp.

Krueger, A.P.; Northrop, J.H. (1931): The kinetics of the bacterium-bacteriophage reaction. In: Journal of General Physiology, vol.14, 223-254.

Krueger, A.P (1937): The mechanism of bacteriophage production. In: Science, vol.86, 379-380.

Krueger, A.P.; Scribner, E.J. (1939): Intracellular phage precursor. In: Journal of General Physiology, vol.22, 699-717.

Kruse, W.; Pansini, S. (1892): Untersuchungen über den Diplococcus pneumoniae und verwandte Streptokokken. In: Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd.11, 279-380.

Kuttner, A. (1921a): Preliminary report on a thyphoid bacteriophag. In: Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, vol.18, 158-163.

Kuttner, A. (1921b): On the influence of tissue enzymes on the bacteriophagic principle. In: Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, vol.18, 222-225.

Laidlaw, P.P. (1938): Virus diseases and viruses. Cambridge: Cambridge University Press.

Latour, B.; Woolgar, St. (1980): Laboratory Life. The Social Construction of Scientific Facts. Introduction by J.Falk. London et al.: SAGE Publications.

Latour, B.; Bastide, F. (1986): Writing science - Fact and fiction. The analysis of the process of reality construction through the application of socio-semiotic methods to scientific texts. In: Mapping the Dynamics of Science and Technology. Sociology of Science in the Real World, ed. by M.Callon, J.Law and A.Rip. London: MacMillan, 51-69 .

Latour, B.(1987): Science in Action. How to Follow Scientists and Engineers through Society. Milton Keynes: Open University Press.

Lechevalier, H.A.; Solotorovsky, M. (1965): Three Centuries of Microbiology. New York et al.: McGraw-Hill.

Ledingham, J.C.G.; Gye, W.E. (1935): On the nature of the filterable tumour-exciting agent in avian sarcomata. In: The Lancet, vol.1, 376.

Lehmann, E. (1917): Zur Kenntnis des Paratyphus A II. Das Verhalten und die Variabilität des B.paratyphosus A in Mannitnutroselösung. In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt.I, Orig., Bd.79, 97-113.

Lehmann, E. (1926): Mitteilungen zur Tumorübertragung durch filtrierbares Virus. In: Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, 23.Jg., 225-226.

Levinthal, W. (1930): Die Aetiologie der Psittacosis. In: Medizinische Welt, 4.Jg., 588.

Leyden, E. von (1904): Weitere Untersuchungen zur Frage der Krebsparasiten. In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.11, 295.

Lewin, C. (1925): Invisibles Virus und maligne Geschwülste. In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.22, 455-471.

Lewin, C. (1928): Das Krebsproblem. In: Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, 25.Jg., 466-470.

Lipschütz, B. (1930): Chlamydozoen-Strongyloplasmenbefunde bei Infektionen mit filtrierbaren Erregern. In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd.8, Jena: Gustav Fischer, 311.

Lisch, H. (1925): Über die sogenannten Pyozyaneus-Bakteriophagen. In: Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt.I, Orig., Bd.93, 421-424.

Loeb, L. (1903): Über Transplantation von Tumoren. In: Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. Bd.172 (17.Folge Bd.II), 345-368.

Loeffler, F.; Frosch, P. (1898): Berichte der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche bei dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin. In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Abt.I, Heft 23, 371-391.

Ludford, R.J. (1930): The somatic cell mutation theory of cancer. In: Nineth Scientific Report on the Investigations of the Imperial Cancer Research Fund. London: Taylor and Francis.

Mayer, A. (1886): Ueber die Mosaikkrankheit des Tabaks. In: Die landwirtschaftlichen Versuchs-Stationen, Nr.32, 451-467.

Melchers, G. (1960): Warum interessiert den Biologen das Tabakmosaikvirus ? In: Jahrbuch 1960 der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V., 85-113.

Molisch, H. (1919). Ultramikroskop und Botanik. Populäre biologische Vorträge (1909). Jena: Fischer.

Morgan, T.H. (1933): The relation of genetics to physiology and medicine. In: Nobel Lectures: Physiology and Medicine 1922-1941. Amsterdam: Elsevier 1965, 19-65.

Morris, H. (1917): Tumor production in animals. In: Proceedings of the New York Pathological Society, vol.16**.**

Muller, H.J. (1922): Variations due to change in the individual gene. In: American Naturalist, vol.56, 32-50.

Munk, K. (1995): Virologie in Deutschland. Die Entwicklung eines Fachgebietes. Basel et al.: Karger.

Murphy, J.B. (1935): Experimental approach to the cancer problem. In: Bulletin of the Johns Hopkins Hospital (Baltimore), vol.56, 1-31.

Nocard, E.; Roux, E.; Borrel, A.; Salimbeni, A.; Dujardin-Beaumetz, E. (1898): Le microbe de la péripneumonie. In: Annales de l'Institut Pasteur, no.12, 240-262.

Northrop, J.H. (1937): Chemical nature and mode of formation of pepsin, trypsin and bacteriophage. In: Science, vol.86, 479-483.

Northrop, J.H. (1938): Concentration and purification of bacteriophage. In: Journal of General Physiology, vol.21, 335-366.

Novell, H.W. (1913): Experimentelle Krebsforschungen. In: Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, 24.Jg., 682-686.

Nuttal, G. (1888): Experimente über die bakterienfeindliche Einflüsse des thierischen Körpers. In: Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd.4, 353-394.

Oeser, E. (1974): System, Klassifikation, Evolution. Historische Analyse und Rekonstruktion der wissenschaftlichen Grundlagen der Biologie. Wien - Stuttgart: Braumüller.

Olby, R. (1974): The Path to the Double Helix: The Discovery of DNA. London: Dover.

Otto, R. (1923): Das sog. d'Herellesche Phänomen. In: Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, 20.Jg., 253-261.

Otto, R.; Munter, H. (1923): Untersuchungen zum d'Herelleschen Phänomen. In: Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd.100, 402-416.

Otto, R.; Munter, H. (1928): Bakteriophagie. In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd.1. Jena: Gustav Fischer.

Paschen, E. (1906): Was wissen wir über den Vakzineerreger ? In: Münchner medizinische Wochenschrift, 53.Jg., 2391-2393.

Pentimalli, F. (1916): Über die Geschwülste bei Hühnern. I.Mitteilung. Allgemeine Morphologie der spontanen und der transplantablen Hühnergeschwülste. In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.151, 113.

Pentimalli, F. (1927): Über den Stoffwechsel des regenerierenden Gewebes. In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.25, 347-356.

Pfeiler, W.; Simons, H. (1925): Über die physikalischen Grenzen objektähnlicher Abbildung von filtrierbaren Virusarten und anderen Objekten durch ultraviolettes Licht (U.V.-Licht) und die Verwertung der Photographie im U.V.-Licht überhaupt. In: Klinische Wochenschrift, 4.Jg., 253-257.

Pirie, N.W. (1946): The viruses. In: Annual Review of Biochemistry, vol.15, 573-592.

Pirie, N.W. (1973): Frederick Charles Bawden, 1908-1972. In: Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society, vol.119, 19-63.

Prausnitz, C. (1922): Über die Natur des d'Herelleschen Phänomens. In: Klinische Wochenschrift, 1.Jg., 1639-1642.

Prausnitz, C. (1923): Untersuchungen über den d'Herelleschen Bakteriophagen. 27.Vortrag auf der 9.Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie, Würzburg 1922. In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Abt.I, Orig., Bd.89, 187-195.

Preisz, H. von (1925): Die Bakteriophagie, vornehmlich auf Grund eigener Untersuchungen. Jena: Gustav Fischer.

Proca, G. (1926): La bactériolyse d'origine amibienne et la phénomene de Twort. In: Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, Bd.95, 125-127.

Prowazek, St. von (1908): Zur Aetiologie der Hühnerpest. In: Münchner medizinische Wochenschrift, 55.Jg., 165-166.

Prowazek, St. von (1911): Zur Ätiologie des Molluscum contagosium. In: Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Bd.15, 173.

Reichert, F. (1925): Über die tumorerzeugenden Bakterien. In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.22, 446-449.

Rivers, T.M. (1928): General aspects of pathological conditions caused by filterable viruses. In: American Journal of Pathology, vol.4, 91-124.

Rivers, T.M. (1932): The nature of viruses. In: Physiological Review (Baltimore), vol.12, 423-452.

Rivers, T.M.; Ward, S.M. (1933): Observations on the cultivation of vaccine virus in lifeless media. In: Journal of Experimental Medicine, vol.57, 51.

Roncali, D.B. (1914): Die Bedeutung der pathogenen Blastomyceten für die Ätiologie des Karzinoms. In: Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin, Bd.216, 141-182.

Rosenthal, L. (1926): Analogies entre la sporogénie et la bactériophage. Nouvelle conception du bactériophage. In: Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, Bd.95, 612-613.

Rous, P. (1911a): Transmission of a malignant new growth by means of a cell-free filtrate. In: The Journal of the American Medical Association, vol.56, 198.

Rous, P. (1911b): A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. In: Journal of Experimental Medicine, vol.13, 397-411.

Rous, P. (1913): The influence of ultra-violet light on a tumor caused by a filterable agent. In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.13, 555-556.

Rüchardt, E. (1938): Neuere Entwicklung und neuere Ergebnisse der Elektronenmikroskopie. In: Münchner medizinische Wochenschrift, 85.Jg., 1832-1837.

Ruska, H. (1950a): Die Elektronenmikroskopie in der Virusforschung. In: Handbuch der Virusforschung, 2.Ergänzungsband, hrsg. von R.Doerr und C.Hallauer. Wien: Springer-Verlag, 223-417.

Ruska, H. (1950b): Virus. Eine kurze Zusammenfassung der Kenntnisse über das Virusproblem. Potsdam: Akademische Verlagsgesellschaft Athenaion.

Schaffer, F.I.: Schwerdt, C.E. (1955): Crystallization of purified MEF-1 poliomyelitis virus particles. In: Proceedings of the National Academy of Science of U.S.A., vol.41, 1020-1023.

Scherf, G. (1997): Wörterbuch der Biologie. München: Deutscher Taschenbuchverlag GmbH & Co. KG.

Schlesinger, M. (1932): Die Bestimmung von Teilchengröße und spezifischem Gewicht des Bakteriophagen durch Zentrifugierversuche. In: Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd.114, 161-176.

Schlesinger, M. (1934): Zur Frage der chemischen Zusammensetzung des Bakteriophagen. In: Biochemische Zeitschrift, Bd.273, 306-311.

Schmidt, P. (1935): Über filtrierbares, ultravisibles Virus. In: Klinische Wochenschrift, 14.Jg., 1661.

Schmidt-Lange, W. (1943): Fortschritte der Virusforschung. In: Münchner medizinische Wochenschrift, 90.Jg., 709-712.

Schramm, G. (1942a): Vortrag auf einer Sitzung der Berliner Medizinischen Gesellschaft am 25.2.42. In: Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, 39.Jg., 257-258.

Schramm, G. (1942b): Neuere Ergebnisse und Probleme in der Untersuchung der Virusarten. In: Deutsche medizinische Wochenschrift, 68.Jg., 791-794.

Schrödinger, E. (1951). Was ist Leben ? Bern: Francke (zuerst 1947: What is Life ? Cambridge: Cambridge University Press).

Schultz, E.W. (1928): Studies on the antigenic properties of the ultraviruses. In: Journal for Immunology (USA), vol.15.

Schuurman, O.J. (1927): Der Bakteriophage, eine Ultramikrobe. Das d'Herellesche Phänomen. Bonn: P.Rohrmoser.

Seiffert, G. (1938): Virus und Viruskrankheiten bei Menschen, Tieren und Pflanzen. Biologische Einführung in die allgemeinen Forschungsergebnisse, praktischen Anwendungen und Arbeitsmethoden. In: Wissenschaftliche Forschungsberichte. Naturwissenschaftliche Reihe, Bd.46, hrsg. von E.D.Liesegang. Dresden - Leipzig: Steinkopff.

Shope, R.E. (1932): A filtrable virus causing a tumor-like condition in rabbits and its relationship to virus myxomatosum. In: Journal of Experimental Medicine, vol.56, 803-822.

Shope, R.E. (1933): Infectious papillomatosis of rabbits. In: Journal of Experimental Medicine, vol.58, 607-624.

Smadel, J.E.; Hoagland, C.L. (1942): Elementary bodies of vaccinia. In: Bacteriological Reviews, vol.6, 79-110.

Smith, K.M. (1935): Plant Viruses. London: Methuen & Co.

Smith, K.M. (1936): Some aspects of the plant virus problem. In: Smithsonian Report, vol.31, 345-352.

Stanley, W.M. (1935): Isolation of a crystalline protein possessing the properties of tobacco mosaic virus. In: Science, vol.81, 644-645.

Staudinger, H. (1961): Arbeitserinnerungen. Heidelberg: Dr. Alfred Hüthig Verlag GmbH.

Stichweh, R. (1988): Wissenschaftliche Instrumente und die Entwicklung der Elektrizitätslehre. In: Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie. 40.Jg., 684-705.

Studer, K.E.; Chubin, D.E. (1980): The Cancer Mission: Social Contexts of Biomedical Research. London et al.: SAGE Publications.

Sumner, J.B. (1926): The isolation and crystallization of the enzyme urease. In: Journal of Biological Chemistry, vol.69, 435-441.

Sutton, W.S. (1902): On the morphology of the chromosome group in Brachystola magna. In: Biological Bulletin. Marine Biological Laboratory (Woods Hole, Mass.), vol.2, 24-39.

Teutschlaender, O. (1920): Nachschrift zu meinem Aufsatz: Über regelmäßige Kombination von Sarkom und Epithelioma contagiosum bei einer Taube. In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.17, 192-193.

Teutschlaender, O. (1925): Ist der Krebs eine Infektionskrankheit ? Kritisches Referat zu den Arbeiten von Gye und Barnard. In: Klinische Wochenschrift, 4.Jg., 1698-1701.

Teutschlaender, O. (1927): Infektion und Krebs. In: Zeitschrift für Krebsforschung, Bd.24, 223-251.

Twort, F.W. (1915): An investigation on the nature of ultramicroscopic viruses. In: The Lancet, vol.2, 1241-1243.

Virchow, R. (1885): Der Kampf der Zellen und der Bakterien. In: Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin, 101.Bd. (Zehnte Folge Bd I.), 1-13.

Virchow, R. (1888): Zur Diagnose und Prognose des Carcinoms. In: Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin, 111.Bd. (Elfte Folge Bd I.), 1-24.

Warburg, O.H. (1926): Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin: Springer.

Waterson, A.P. (1978): Aims, possibilities and objectives. In: A.P. Waterson/ L.Wilkinson, An Introduction to the History of Virology. Cambridge: Cambridge University Press, ix-xiii.

Wegmarshaus, G. (1985): Die Entdeckung des Tabak-Mosaik-Virus. In: Kolloquien, Heft 47, hrsg. vom Institut für Theorie, Geschichte und Organisation der Wissenschaft, Akademie der Wissenschaften der DDR, 72-81 (als Manuskript gedruckt).

Weindling, P. (1995): Between bacteriology and virology: The development of typhus vaccines between the first and second world wars. In: History and Philosophy of the Life Sciences, vol. 17, 81-90.

Werthemann, A. (1922): Verhalten der übertragbaren Lysine in der Zirkulation von Kalt- und Warmblütern. In: Archiv für Hygiene, Bd.91, 255-266.

Woods, A.F. (1899): The destruction of chlorophyll by oxidizing enzymes. In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, II.Abt., Heft 5, 745-754.

Woolgar, St. (1988): Reflexivity is the ethnographer of the text. In: Knowledge and Reflexivity. New Frontiers in the Sociology of Knowledge, ed. by St.Woolgar. London et al.: SAGE Publications.

Wunderlich, V.; Uckert, W. (1984): Enträtselung einer Virusstruktur. In: Spectrum, 15.Jg., 5-7.

Zeiss, H.; Bieling, R. (1941): Behring. Gestalt und Werk. Berlin: Bruno Schultz Verlag.

Zweibaum, J. (1933): Recherches cytologiques sur les cellules du sarcome de Rous cultivées in vitro. In: Archiv für experimentelle Zellforschung (Jena), Bd.14, 359.